

Université de Montréal

**Effet de la température sur l'absorption tissulaire et  
systémique de l'oxaliplatine administrée par voie  
intrapéritonéale chez l'animal**

par

Nelson Piché, M.D.

Programme Science biomédicales

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de M.Sc.

en Sciences biomédicales

Août 2009

© Nelson Piché, 2009

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Effet de la température sur l'absorption tissulaire et systémique de l'oxaliplatine  
administrée par voie intrapéritonéale chez l'animal**

Présenté par :

Nelson Piché, M.D.

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Serge Dubé, M.D., M.Sc.  
Président-rapporteur

Pierre Dubé, M.D., M.Sc.  
Directeur de recherche

Rasmy Loungnarath, M.D.  
Membre du jury

## Résumé

Depuis 20 ans, certains patients porteurs d'une carcinose péritonéale sont traités par une chirurgie de cytoréduction combinée avec une chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP). Bien que l'oxaliplatine (OX) soit couramment utilisée lors de CHIP, une telle utilisation chez l'humain n'est supportée que par des études de phase II et il n'y a pas d'études précliniques caractérisant les propriétés de l'OX dans le contexte d'administration intrapéritonéale. L'objectif de ce projet de maîtrise est d'étudier l'effet de la température sur l'absorption tissulaire et systémique de l'OX administrée par voie intrapéritonéale chez le rat.

Nous avons procédé à une perfusion intrapéritonéale de 3 différentes doses d'OX à 3 différentes températures pendant 25 minutes chez un total 35 rats Sprague-Dawley, puis effectué le dosage des concentrations d'OX dans différents compartiments.

Nous avons observé une augmentation linéaire ( $p < 0,05$ ) entre la dose d'OX administrée et sa concentration dans tous les compartiments (péritoine, mésentère, sang portal et systémique). De plus, avec l'augmentation de la température de perfusion, nous avons observé une augmentation de la concentration d'OX dans le péritoine mais une diminution de sa concentration dans les compartiments systémique et portal ( $p < 0,05$ ).

Ces résultats démontrent donc que la dose et l'hyperthermie augmentent indépendamment la pénétration tissulaire de l'OX et que l'hyperthermie limite son absorption systémique. Ces observations suggèrent que l'hyperthermie pourrait réduire la toxicité systémique de l'OX. Pour connaître la cinétique de l'OX, des études subséquentes doivent être faites.

**Mots-clés :**

Oxaliplatine

Carcinose péritonéale

Chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP)

Chirurgie de cytoréduction

Pharmacocinétique

Rat Sprague-Dawley



## Abstract

Over the last twenty years, certain patients afflicted with peritoneal carcinomatosis have been treated with a combination of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. Supported by phase II studies only, Oxaliplatin (OX) is commonly used in this context. However, pre-clinical studies to characterize its properties in such conditions are lacking. The purpose of this project is to study the effect of temperature on tissue and systemic absorption of OX when administered by intraperitoneal route in the rat.

By intraperitoneal route, we administered 3 different doses of OX at 3 different temperatures for 25 minutes on 35 Sprague-Dawley rats. Samples from selected compartments were harvested and OX concentration was measured using high performance liquid chromatography.

We obtained a linear correlation ( $p < 0.05$ ) between OX dose and tissue concentration in every compartments analyzed (peritoneum, mesentery, systemic and portal blood). With hyperthermia, we observed an increase in peritoneum and mesentery concentration of OX, but a decrease in its systemic and portal concentration ( $p < 0.05$ ).

Intraperitoneal administration of OX leads to high concentration of drug in local tissues. Hyperthermia enhances tissue absorption and minimizes systemic absorption suggesting it could reduce systemic toxicity. Additional studies are needed to further define the pharmacokinetics of OX administered by intraperitoneal route.

**Keywords :**

Oxaliplatin

Peritoneal carcinomatosis

Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC)

Cytoreductive surgery

Pharmacokinetics

Spague-Dawley rat

# 1. TABLE DES MATIÈRES

<b>1. Table des matières .....</b>	<b>vii</b>
<b>2. Liste des figures et tableaux .....</b>	<b>x</b>
<b>3. Liste des abréviations.....</b>	<b>xii</b>
<b>4. Remerciements .....</b>	<b>xv</b>
<b>5. Introduction et présentation du mémoire .....</b>	<b>1</b>
<b>6. Objectifs .....</b>	<b>6</b>
6.1. Objectifs de ce mémoire .....	6
6.2. Objectif primaire du travail de recherche .....	6
6.3. Objectifs secondaires du travail de recherche .....	6
<b>7. Sections de ce mémoire .....</b>	<b>7</b>
7.1. Section 1 – La carcinose péritonéale .....	7
7.2. Section 2 – Manuscrit de l'article soumis .....	7
7.3. Section 3 - Discussion et conclusions .....	8
<b>8. La carcinose péritonéale .....</b>	<b>10</b>
8.1. Définition, histoire naturelle et physiopathologie.....	10
8.1.1. <i>Définition</i> .....	10
8.1.2. <i>Histoire naturelle</i> .....	10
8.1.3. <i>Physiopathologie</i> .....	11
8.2. Aspects cliniques de la carcinose péritonéale .....	18
8.2.1. <i>Présentation clinique</i> .....	18
8.2.2. <i>Méthodes diagnostiques</i> .....	19
8.2.3. <i>Évaluation de l'étendue de la carcinose</i> .....	22
8.3. Approches thérapeutiques.....	25

8.3.1.	<i>Thérapies conventionnelles</i> .....	25
8.3.2.	<i>Traitement de support conventionnel</i> .....	27
8.4.	CHIRURGIE DE CYTORÉDUCTION ET CHIP.....	29
8.4.1.	<i>Historique et description de la technique</i> .....	29
8.4.2.	<i>Évaluation de la carcinose résiduelle</i> .....	32
8.4.3.	<i>La chimiohyperthermie intra péritonéale</i> .....	33
8.5.	Éligibilité aux modalités de traitements combinés .....	35
8.6.	Avantages de l'administration intrapéritonéale et agents utilisés.....	37
8.6.1.	<i>Bases de l'administration intrapéritonéale de chimiothérapie</i> .....	37
8.6.2.	<i>Brève présentation de certains agents utilisés</i> .....	38
8.7.	Effets de l'hyperthermie.....	39
8.8.	Morbidité et mortalité de l'approche combinée .....	41
8.8.1.	<i>Mortalité</i> .....	41
8.8.2.	<i>Morbidité et toxicité</i> .....	42
8.8.3.	<i>Importance des morbidités et mortalités associés à la CHIP</i> .....	44
8.9.	Résultats obtenus par l'approche combinant chirurgie de cytoréduction et CHIP .....	44
8.9.1.	<i>Primaire péritonéal</i> .....	45
8.9.2.	<i>Pseudomyxomes</i> .....	45
8.9.3.	<i>Primaire colorectal</i> .....	46
8.9.4.	<i>Autres indications d'utiliser l'approche combinée</i> .....	48
8.10.	L'oxaliplatine .....	48
8.10.1.	<i>Description de la molécule et pharmacocinétique</i> .....	48
8.10.2.	<i>Pharmacodynamique</i> .....	50
8.10.3.	<i>Indications et bénéfices potentiels</i> .....	51
8.10.4.	<i>Effets secondaires de l'oxaliplatine</i> .....	51
8.10.5.	<i>Utilisation clinique de l'oxaliplatine lors de CHIP</i> .....	53
8.10.6.	<i>Données expérimentales supportant l'utilisation de l'oxaliplatine dans la CHIP</i> .....	54
9.	<b>Manuscrit</b> .....	58

9.1.	Brève description du travail.....	58
9.2.	Plan des présentations et publications.....	58
9.3.	L'article.....	59
9.3.1.	<i>Contribution des auteurs</i> .....	59
9.4.	Résultats de l'expérimentation non rapportés dans l'article.....	87
<b>10.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>91</b>
10.1.	Discussion sur la revue de la littérature.....	91
10.2.	Discussion sur l'effet de la température sur l'absorption de l'OX.....	96
10.3.	Discussion sur l'utilité du modèle rodent.....	98
<b>11.</b>	<b>Conclusions .....</b>	<b>100</b>
11.1.	Ce que nous savons.....	100
11.2.	Ce que nous ne savons PAS.....	100
<b>12.</b>	<b>Références .....</b>	<b>I</b>

## 2. LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1. Invasion transcoelomique .....	15
Tableau 1. Classification de Gilly des carcinoses péritonéales.....	23
Figure 2. Index de carcinose péritonéale de Sugarbaker.....	24
Tableau 2. Chimiothérapie contre le cancer colorectal .....	26
Figure 3. Structure moléculaire de l'oxaliplatine et de ses dérivés .....	49
Table 1A. Experimental groups according to doses and perfusion temperatures.....	74
Table 2A. Mean oxaliplatin concentration in systemic serum, portal serum and peritoneum when different doses of oxaliplatin were administered at 40°C by intra peritoneal route during 25 minutes. ....	75
Table 3A. Mean oxaliplatin concentration in systemic serum, portal serum and peritoneum when 920 mg/m <sup>2</sup> of oxaliplatin is administered at different temperatures by intra peritoneal route during 25 minutes .....	76
Figure 1A. Picture of the experimental setup .....	77
Figure 2A. Effect of the dose of oxaliplatin in perfusate on the concentration of oxaliplatin in systemic serum at 40°C .....	79
Figure 3A. Effect of the dose of oxaliplatin in perfusate on the concentration of oxaliplatin in the portal serum at 40°C .....	80

<b>Figure 4A. Effect of the dose of oxaliplatin in perfusate on the concentration of oxaliplatin in peritoneal tissue at 40°C .....</b>	<b>81</b>
<b>Figure 5A. Effect of temperature on the concentration of oxaliplatin in systemic serum.....</b>	<b>82</b>
<b>Figure 6A. Effect of temperature on the concentration of oxaliplatin in portal serum. ....</b>	<b>83</b>
<b>Figure 7A. Effect of temperature on the concentration of oxaliplatin in peritoneal tissue.....</b>	<b>84</b>
<b>Figure 5. Effet de la dose sur la concentration d'oxaliplatine dans le tissu mésentérique .....</b>	<b>88</b>
<b>Figure 6. Effet de la dose sur la concentration d'oxaliplatine dans le tissu mésentérique .....</b>	<b>89</b>

### 3. LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>°C</b>	Degré Celsius
<b>μm</b>	Micromètre
<b>5-FU</b>	Fluoro-uracile
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>AJCC</b>	American Join Committee on Cancer
<b>cc</b>	Centimètres cubes
<b>cm</b>	Centimètres
<b>CCR</b>	Cancer colorectal
<b>CHIP</b>	Chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale
<b>CIP</b>	Chimiothérapie intra péritonéale
<b>CIPPI</b>	Chimiothérapie intra péritonéale post-opératoire immédiate
<b>CP</b>	Carcinose péritonéale
<b>DACH</b>	Diaminocyclohexane
<b>DS</b>	Déviation Standard
<b>FDG</b>	Fluorodeoxyglucose
<b>ICP</b>	Index de carcinose péritonéale
<b>IP</b>	Intrapéritonéal



<b>L</b>	Litre
<b>LV</b>	Leucovorin
<b>m</b>	Mètre
<b>min</b>	Minute
<b>ml</b>	Millilitre
<b>mm</b>	Millimètres
<b>MMC</b>	Mitomycine C
<b>MMP</b>	Métalloprotéinases matricielles
<b>OX</b>	Oxaliplatine
<b>PMP</b>	Pseudomyxome péritonéal
<b>RMN</b>	Résonance magnétique nucléaire
<b>TEP</b>	Tomographie par émission de positrons
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>TXC</b>	Traitement combiné (Chirurgie de cytoréduction et chimiothérapie intra péritonéale (CIPPI ou CHIP)

*Pour et grâce à mon père que j'entends  
encore me dire : « assis toi pas s'a job »*

## 4. REMERCIEMENTS

Je tiens d'abord à remercier mon directeur de recherche, Dr Pierre Dubé de m'avoir donné la chance d'entreprendre ce projet et le support nécessaire pour l'achever tout en poursuivant mon entraînement en chirurgie. Votre dynamisme, votre esprit critique et votre vision ont su guider mon cheminement dans le monde de la recherche scientifique et stimuler ma confiance en ce projet.

Merci à mon directeur de programme, Dr Jean-François Latulippe, pour sa patience et son support, à maintes fois renouvelé, envers ce projet.

Merci au personnel du Labo 15 qui ont su m'initier au travail de laboratoire. Particulièrement à François Leblond, dont la rigueur scientifique me servira d'exemple pour les années à venir.

Merci à Louise Lévesque pour le support technique et surtout pour avoir su m'inculquer une éthique de travail rigoureuse dans la manipulation des animaux.

Ce travail a été supporté par une subvention sans restriction de compagnie Sanofi-Aventis Canada Inc. pour le développement initial du modèle animal.

## 5. INTRODUCTION ET PRÉSENTATION DU MÉMOIRE

La carcinose péritonéale (CP) est une néoplasie secondaire (de stade IV selon l'American Joint Committee on Cancer - AJCC) dont l'origine peut varier. Les néoplasies primaires les plus souvent responsables de la formation d'une CP sont les cancers digestifs (côlon, rectum, estomac, pancréas et grêle), les cancers épithéliaux de l'ovaire et certains cancers extra abdominaux (sein, poumon, mélanomes, etc.).

Jusqu'à tout récemment, la CP fut perçue comme une atteinte grave témoignant d'une maladie avancée sans réel potentiel de guérison avec une histoire naturelle sombre. Malgré l'utilisation de traitements systémiques, l'évolution était le plus souvent fulminante et les patients aux prises avec cette condition décédaient de cachexie ou d'obstruction intestinale en 9 à 12 mois. Quant à la chirurgie, elle était à cette époque strictement réservée au traitement de certaines complications mécaniques (obstruction et perforation intestinale) et les résultats observés étaient souvent imprévisibles, n'améliorant pas la survie en plus d'être grevée d'une certaine morbidité, comme par exemple les séquelles liées à la création d'une stomie de dérivation ou l'échec de la thérapie tentée.

Au cours de la dernière décennie, plusieurs équipes ont réussi à changer cette perception en démontrant qu'une approche thérapeutique agressive ciblant la maladie péritonéale, lorsque employée sélectivement chez certains patients atteints de CP, pouvait modifier de façon favorable l'évolution de cette maladie allant même jusqu'à la cure dans certains cas.

Le traitement moderne de la CP, telle que développé et popularisé par Paul H Sugarbaker dans les années 90 est multimodale et cible la maladie péritonéale. Ce traitement consiste d'abord à faire une chirurgie de cytoréduction tumorale la plus complète possible dont l'objectif est d'éradiquer toute trace de

la maladie macroscopique. Ensuite, dans la période péri-opératoire, une chimiothérapie intra péritonéale (CIP) est faite afin de détruire toute trace de maladie microscopique résiduelle. Cependant, pour être efficace, la CIP doit débuter le plus tôt possible après la résection chirurgicale afin d'éviter que le processus de guérison n'isole certaines régions de la cavité péritonéale, empêchant les agents cytotoxiques de rejoindre toutes les régions intra abdominales à risque de récurrence.

Afin d'être efficace, la CIP peut se faire soit en normothermie soit en hyperthermie ou soit en utilisant une combinaison des deux. La première technique, et la plus ancienne, consiste en l'administration d'agents cytotoxiques en normothermie, directement dans la cavité péritonéale. Dans ce cas, la CIP débutera habituellement le jour de l'intervention et se poursuivra pendant quelques jours au chevet du patient. Il s'agit de la chimiothérapie intra péritonéale post-opératoire immédiate (CIPPI). La deuxième technique, celle qui est désormais le plus couramment utilisée, consiste en l'administration d'agents cytotoxiques, en hyperthermie, directement dans la cavité péritonéale *pendant* la chirurgie. Il s'agit de la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP). De plus, cette dernière est parfois utilisée en combinaison avec un traitement systémique concomitant, le plus souvent à base de fluorouracil (5-FU), afin d'en potentialiser l'action.

La CHIP est désormais la technique la plus fréquemment utilisée par les équipes spécialisées dans ce type de traitement et ce pour plusieurs raisons. D'abord la chaleur, qui est en soit tumoricide, potentialise l'action de certains agents cytotoxiques entre autre en favorisant leur pénétration tissulaire. De plus, comme la CHIP se fait pendant la chirurgie, le patient subit moins d'inconfort et le traitement est beaucoup plus court, de 30 à 90 minutes *vs* 3 à 5 jours avec la CIPPI, ce qui en diminue la morbidité opératoire.

Cette approche thérapeutique récente est en constant développement et de nombreuses équipes travaillent désormais à améliorer le pronostic des patients porteurs d'une CP. Malgré les récents progrès, beaucoup reste à faire et ce problème est amplifié par le fait que le grand engouement des dernières années à l'égard de cette approche thérapeutique a conduit à des consensus thérapeutiques qui se sont parfois appuyés sur des évidences de piètre qualité, voir même parfois un manque de rigueur scientifique. C'est pour ces raisons que la physiopathologie de la CP demeure incomprise à plusieurs égards et que l'efficacité de plusieurs modalités thérapeutiques n'est que partiellement expliquée et comprise. Il est donc logique de penser que si nous améliorons notre compréhension des mécanismes impliqués dans la genèse de la CP que nous verrons une amélioration de l'efficacité du traitement, une diminution de la morbidité et de la mortalité liée au traitement et cela, sans compter que pour intégrer ces nouvelles modalités thérapeutiques aux consensus thérapeutiques nationaux et internationaux, il est impératif de justifier le plan de traitement proposé aux patients avec des données scientifiques solides.

Les grandes questions en matière de traitement moderne de la CP, que nous appellerons ici questions de recherche, sont nombreuses dans ce domaine. Chronologiquement, la première question touche tout ce qui a trait à la physiopathologie de la maladie. Comme nous le verrons plus loin dans ce mémoire, les travaux de Zoetmulder et plus tard de Jacquet (en collaboration avec Sugarbaker) et de quelques autres, nous ont permis de comprendre que la CP pouvait être « paradoxalement » une maladie « localisée » mais qu'il reste beaucoup à faire afin de bien comprendre les mécanismes moléculaires responsables de la propagation de la maladie. La deuxième grande question, qui est intimement liée à la première, consiste en la sélection des patients éligibles à ce type d'approche thérapeutique. Le grand objectif de la sélection des patients consiste à identifier les patients porteurs d'une CP isolée aux surfaces

péritonéales et qui ont un faible potentiel de métastases viscérales car ces derniers sont, pour le moment, considérées le plus souvent comme étant non-curables dans un contexte de CP. En effet, comme le traitement décrit dans ce travail cible précisément les surfaces péritonéales et peu ou pas du tout le compartiment systémique qui est le vecteur des métastases viscérales, il est futile et habituellement délétère de s'acharner à traiter la CP chez un patient porteur de métastases viscérales. Finalement, viennent ensuite toutes les questions non moins importantes concernant la phase thérapeutique et elles peuvent être divisées en : préparation pré-opératoire, technique de résection chirurgicale, administration de la CIP, agents cytotoxiques utilisés (choix, posologie et combinaisons) et suites opératoires. Dans le cadre de ce travail, nous avons choisi d'étudier la CIP, et plus particulièrement l'administration d'oxaliplatine (OX) en hyperthermie, pendant une CHIP.

L'administration d'OX pendant une CHIP chez l'humain, telle que pratiquée couramment aujourd'hui, est l'archétype ou l'exemple d'un développement clinique chaotique et probablement sous optimale d'une thérapie donnée. Les agents cytotoxiques utilisés pendant la CHIP ont tous été largement étudiés en normothermie par voie systémique mais nous avons peu de données en hyperthermie par voie intrapéritonéale (IP) pendant une CHIP et ce phénomène est amplifié dans le cas des nouvelles molécules comme l'irinotécan et l'OX. Supporté par des résultats de phase II intéressants [1], l'OX fait désormais partie des molécules de choix utilisées lors de la CHIP mais son utilisation en phase II chez l'humain n'a jamais été précédée de développement pré-clinique chez l'animal. Cet anachronisme n'est pas sans poser problème car en l'absence d'une compréhension approfondie du profil d'innocuité et pharmacocinétique de l'OX lorsqu'administrée pendant une CHIP, on peut présumer que son utilisation soit sous-optimale. Afin d'en optimiser l'efficacité,

nous avons donc choisi de faire un bond en arrière et d'étudier, chez l'animal, l'OX pendant la CHIP.

Nous savons, grâce aux études de Elias *et al*, que l'administration de 460 mg/m<sup>2</sup> d'OX par voie IP durant 30 min à 43°C permet d'obtenir de grandes concentrations intracellulaires d'OX active au sein des cellules péritonéales et des nodules de CP. Bien qu'essentielle, ces données ne sont pas suffisantes car elles ne permettent pas de répondre aux 3 questions suivantes :

- 1. Est-ce que l'hyperthermie augmente réellement la pénétration tissulaire de l'OX? Si oui, quelle est la cinétique?**
- 2. Est-ce que l'hyperthermie inactive l'OX, une molécule fragile et très instable? Si oui, à partir de quelle température?**
- 3. Est-ce que l'hyperthermie augmente les taux sériques d'OX? Et si oui, jusqu'où et à partir de quand en terme de température et de durée de perfusion?**

On se rend donc compte que malgré les efforts récents des équipes de recherche à travers le monde, nous ne savons pas si les concentrations intracellulaires observées durant les études de phases II sont le produit de l'hyperthermie ou simplement un effet lié aux grandes concentrations contenues dans le perfusât péritonéale. Finalement, nous en savons peu sur les répercussions systémiques de ce type de perfusion.

C'EST DONC PRÉCISÉMENT POUR RÉPONDRE AUX 3 QUESTIONS DE L'ENCADRÉ PRÉCÉDENT QUE NOUS AVONS ENTREPRIS CE TRAVAIL DE RECHERCHE.



## 6. OBJECTIFS

### 6.1. OBJECTIFS DE CE MÉMOIRE

L'*objectif de ce mémoire* était de réviser l'état des connaissances sur le traitement de la CP afin de comprendre où sont les lacunes au terme des travaux scientifiques des dernières années pour finalement établir une stratégie de recherche qui permettra d'améliorer le sort des patients porteurs d'une CP.

Une fois la stratégie de recherche définie, le cadre de mon projet de recherche a été précisé puis exécuté selon les conditions expérimentales décrite dans le manuscrit de l'article, intégré à la section 2 de ce mémoire.

### 6.2. OBJECTIF PRIMAIRE DU TRAVAIL DE RECHERCHE

L'*objectif primaire* de ce travail était d'évaluer l'effet de l'hyperthermie sur la pénétration tissulaire, systémique et portale de l'OX lorsque administrée par voie IP à différentes doses et à différentes températures à ventre fermé sur un modèle rodent.

### 6.3. OBJECTIFS SECONDAIRES DU TRAVAIL DE RECHERCHE

Les *objectifs secondaires* de ce travail étaient :

- Mettre au point un modèle animal expérimental reproductible et fiable qui nous permettra d'étudier l'effet de l'administration par voie IP de différents agents cytotoxiques utilisés seuls ou en combinaison à différentes températures de perfusion et dans différentes conditions expérimentales.

- Évaluer si une dose maximale de 1840 mg/m<sup>2</sup> pendant 25 min était tolérée.
- Évaluer si une température de perfusion de 43°C pendant 25 min était sécuritaire même lors d'administration de haute dose d'OX par voie IP.

## 7. SECTIONS DE CE MÉMOIRE

### *7.1. SECTION 1 – LA CARCINOSE PÉRITONÉALE*

Cette section consiste en une description des aspects physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques de la CP ainsi qu'une révision de la littérature actuelle dans le domaine. L'emphasis sera mise sur la CP d'origine colorectale et l'OX.

Dans les encadrés gris de cette section sont résumées les principales questions de recherches soulevées par la revue de la littérature et notre compréhension « limitée » de cette maladie.

### *7.2. SECTION 2 – MANUSCRIT DE L'ARTICLE SOUMIS*

Consiste en une présentation, sous forme d'article, des résultats de l'expérimentation effectuée sur le modèle rodent. L'article est en anglais conformément aux « Normes et directives de rédaction, de présentation et d'évaluation » de la section B.1.2 du Guide de présentation des mémoires et des thèses de doctorat publié par la Faculté des études supérieures et postdoctorales de l'Université de Montréal.

### ***7.3. SECTION 3 - DISCUSSION ET CONCLUSIONS***

Discute des résultats obtenus et présente les conclusions générales.

## **SECTION 1**

### **LA CARCINOSE PÉRITONÉALE**

## 8. LA CARCINOSE PÉRITONÉALE

### 8.1. DÉFINITION, HISTOIRE NATURELLE ET PHYSIOPATHOLOGIE

#### 8.1.1. Définition

Le terme CP est utilisé pour décrire la dissémination et l'implantation de cellules tumorales dans la cavité péritonéale. Cette condition, fréquemment rencontrée au cours de l'évolution de certains cancers intra abdominaux, entraîne une morbidité significative, même en l'absence de métastases viscérales. Par exemple, de 40 à 50% des patients porteurs d'un cancer du tube digestif seront aux prises avec une CP à un moment donné de leur évolution et de ceux-ci environ 15% auront comme seule manifestation de leur maladie récidivante une CP exclusive.

L'origine néoplasique primaire de cette dissémination est habituellement intra abdominale et proviendra du côlon, du rectum, du pancréas, de l'estomac, de la vésicule biliaire, de l'intestin grêle ou de l'ovaire. Par ailleurs, un primaire extra abdominal peut aussi être en cause. Le plus souvent, il s'agira d'un cancer du sein ou du poumon [2]. Plus rarement, il s'agira alors d'une néoplasie primaire du péritoine tel un mésothéliome ou un adénocarcinome séreux du péritoine.

#### 8.1.2. Histoire naturelle

Sur la base de son histoire naturelle, la CP a longtemps été considérée comme le reflet d'une atteinte systémique non curable [3]. La littérature recense seulement trois études majeures décrivant l'évolution naturelle des patients porteurs d'une CP. La première date de 1989 (Chu *et al.* [4]). Ces auteurs ont suivi prospectivement 100 patients atteints de CP non gynécologique et ils rapportent une survie médiane globale de 6 mois. Les auteurs concluaient, entre autre, que le rôle d'une approche chirurgicale se limitait au traitement des

complications digestives de la CP. Par la suite, en 2000, les auteurs d'une étude multicentrique française appelée EVOCAPE 1 (ÉVolution de la CArcinose PÉritonéale), ont rapporté une survie médiane de 3,1 mois chez 370 patients suivis prospectivement de 1995 à 1997, eux aussi atteints de CP non gynécologique [5]. Ces deux études ont démontré que la durée de la survie est fortement affectée par la présence d'ascite et le type histologique du primaire causant la CP. Entre autre, les cancers pancréatiques progressant vers une CP semblent voués à un pronostic des plus sombres. Finalement, une étude rétrospective à partir de données collectées prospectivement a évalué le devenir de 3019 patients atteints de CCR [6]. Les cancers colorectaux (CCR), de par leur incidence élevée dans la population nord américaine, représentent une forme fréquente d'apparition de CP et sont généralement plus étudiés. De façon comparable à d'autres études [7, 8], les auteurs de cette étude rapportent que 10 à 13% des patients atteints de CCR développeront une CP au cours de leur maladie. Ils notent entre autre une survie médiane de 7 mois en cas d'atteintes synchrones et que le stade de la maladie au moment du diagnostic de CP et l'étendue de la CP ont un effet significatif sur la survie.

Ce dernier point soulève toute la question de la CIP préventive qui pourrait être administrée en prévention de la CP chez des patients porteurs d'un cancer primaire à haut risque de récurrence péritonéale. Mais qui sont ces patients à haut risque? Quelle serait l'approche idéale? Quelle efficacité aurait cette approche? Toutes des questions de recherche que certaines équipes, surtout japonaises, commencent à aborder.

### 8.1.3. *Physiopathologie*

Grâce à une meilleure compréhension des mécanismes biomoléculaires de la propagation de la maladie, les patients porteurs d'une CP en l'absence de

métastase extrapéritonéales sont aujourd'hui considérés comme étant porteurs d'une maladie locorégional de stade avancé, mais potentiellement curable [9-12]. La CP « isolée » est désormais vue comme le reflet d'une étape intermédiaire dans la progression cancéreuse se situant entre une atteinte maligne locale et la propagation systémique [13, 14]. Il s'agit donc d'une maladie particulière, temporairement du moins, caractérisée par une progression limitée aux surfaces péritonéales et qui semble avoir peu ou pas d'affinité pour l'endothélium des vaisseaux sanguins, ce qui en limite la propagation à d'autres organes tels le foie, le poumon et l'os.

Ce changement d'attitude face à la CP a eu lieu au cours de la dernière décennie suite aux nombreux travaux de recherche, tant au niveau clinique que fondamental, ayant permis de développer puis de démontrer l'efficacité d'une approche thérapeutique combinant une chirurgie de cytoréduction macroscopiquement complète avec une CIP avec ou sans hyperthermie [15, 16].

#### Membrane péritonéale : description et fonctions

La cavité péritonéale est un espace virtuel créé par une monocouche de cellules mésothéliales qui forment une séreuse. Cette dernière recouvre cinq couches de tissu conjonctif composées de cellules interstitielles bordées d'un riche réseau de capillaires et de conduits lymphatiques. Appelé la membrane péritonéale (ou péritoine), cet ensemble a une épaisseur de 90  $\mu\text{m}$  [17].

Les cellules mésothéliales sécrètent une petite quantité de liquide riche en phospholipides (surfactant) ce qui permet de diminuer la friction entre les organes internes et facilite leurs mouvements [18]. La membrane basale sur laquelle les cellules mésothéliales reposent agit comme une barrière face aux macromolécules et cellules intra-abdominales [19]. Bien que la surface

péritonéale (avec une surface totale équivalente à la surface corporelle) ait une grande capacité d'absorption pour les fluides, les protéines et le matériel cellulaire ne peuvent pas traverser la membrane basale et sont plutôt absorbés via des canaux lymphatiques et des pores de taille allant de 3 à 12  $\mu\text{m}$  appelées stomates. Via ces pores, le liquide sécrété par les cellules mésothéliales est absorbé puis retourné vers la circulation portale [20]. Ces stomates sont principalement situés sur le grand épiploon et en regard des coupoles diaphragmatiques [18] et sont occluses précocement en cas de CP ce qui contribue à la création d'un ascite malin [21].

#### [Le courant ascitique](#)

Le mouvement du liquide intra abdominal, aussi appelé courant ascitique, est déterminé par la gravité, par le mouvement des coupoles diaphragmatiques et par le péristaltisme intestinal [22]. Ce mouvement explique la distribution typique des implants de CP chez les patients atteints; soit au niveau du quadrant inférieur droit, sur le diaphragme droit, dans le ligament hépatoduodénal, sur le grand épiploon et aussi au niveau du petit bassin [23].

#### [« Milky spots »](#)

Une autre caractéristique physiologique de la surface péritonéale qui contribue à une telle distribution des implants de CP est la présence de taches laiteuses (*milky spots*) [24]. Ces agrégats de macrophages et de lymphocytes sont analogues à des ganglions lymphatiques et contribueraient au piégeage des cellules cancéreuses en agissant comme filtres immunologiques. On retrouve ces taches laiteuses en quantité importante dans le grand épiploon, dans le ligament hépatoduodénal, à la jonction du mésentère et de l'intestin grêle, dans la poche de douglas et aussi dans les franges épiploïques de l'appendice, ce qui correspond à la distribution fréquente des implants de CP tel que décrit ci haut.



L'absence de stomates et de taches laiteuses sur la capsule de Glisson, sur la capsule splénique et sur le péritoine pariétal explique, du moins en partie, pourquoi ces structures sont atteintes plus tardivement lors de la progression d'une CP [20].

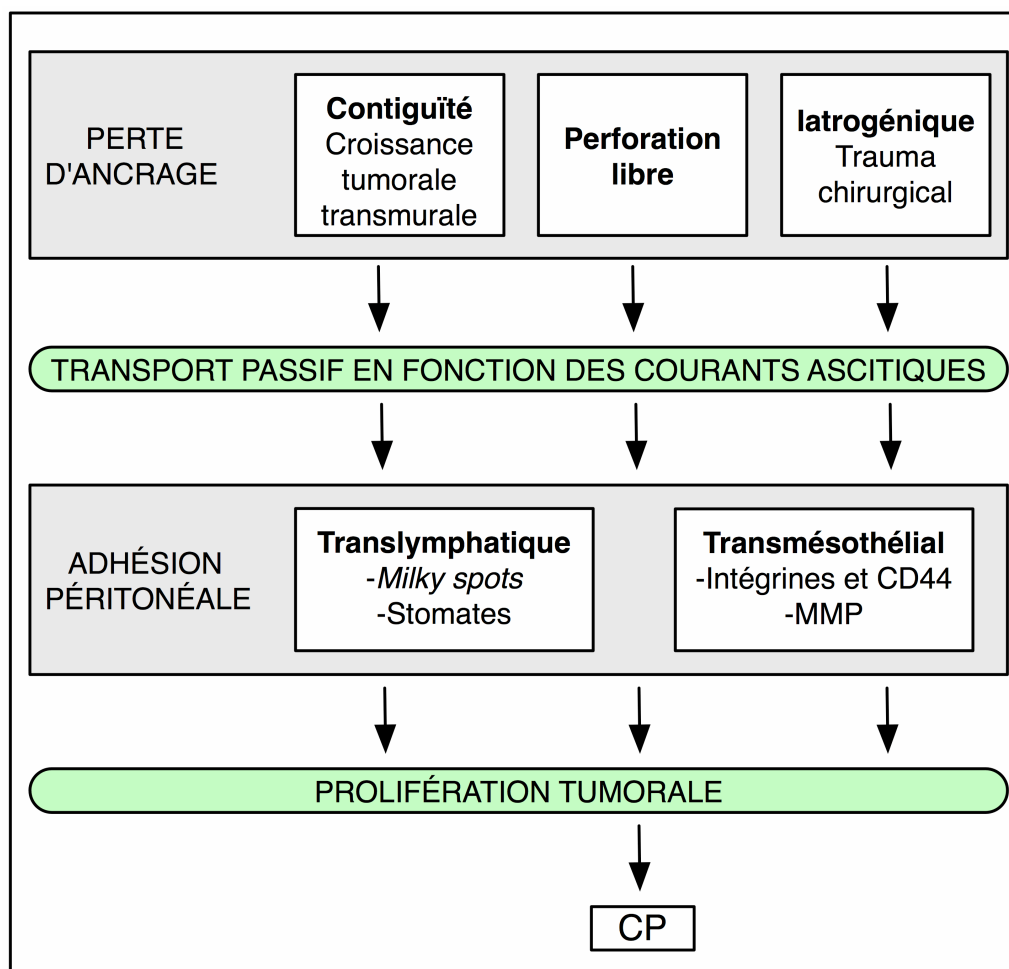
#### L'invasion transcoelomique

Bien que l'envahissement par voies lymphatique et vasculaire caractérise habituellement la propagation de la plupart des cancers, *l'invasion transcoelomique* (Figure 1) représente probablement le mode d'apparition le plus fréquent d'une CP [17, 20]. L'apparition de CP par voie hématogène, dite systémique, est décrite mais rare [25] et habituellement le signe d'une maladie systémique avancée. La première étape de l'invasion transcoelomique, soit la libération de cellules tumorales et leur migration dans la cavité péritonéale, peut survenir principalement de deux façons [23]; soit pathologique (liée à la progression tumorale), soit iatrogénique. Une combinaison des deux mécanismes est aussi possible.

Premièrement, la progression transmurale d'un primaire peut causer un relâchement de cellules néoplasique libres dans la cavité abdominale. Cette situation est observée lorsque que l'invasion tumorale traverse l'organe atteint ainsi que la couche de péritoine viscéral qui la recouvre. On note alors une diminution de l'expression de l'E-cadhérine et une surexpression de la N-cadhérine [20], phénomène associé à l'acquisition d'un phénotype tumoral invasif via une transition épithélium-mésenchyme [26]. Similairement, la croissance d'une lésion non invasive jusqu'à perforation, tel un cystadénocarcinome, peut également mener à une spoliation de cellules néoplasique dans la cavité abdominale [27, 28]. Ce phénomène mène à l'apparition des pseudomyxomes péritonéaux (PMP), un type rare de CP, causé

par la dissémination péritonéale de cellules néoplasique (malignes ou bénignes) productrices de mucine entraînant la formation d'une ascite gélatineuse. Cette

FIGURE 1 : Invasion transcoelomique



Abréviations: MMP, métalloprotéinases matricielles

dissémination survient habituellement suite à la perforation d'une tumeur d'origine appendiculaire, bien que d'autres origines sont décrites [28].

Deuxièmement, la dissémination iatrogénique per-opératoire, soit par perte sanguine (qui contient des cellules néoplasiques potentiellement viables), soit par extravasation via les lymphatiques disséqués ou encore via la lumière digestive, représente possiblement le mode le plus fréquent de contamination de la cavité péritonéale menant à une CP [29, 30].

Une fois libres dans la cavité abdominale, les cellules tumorales sont transportées passivement avec le liquide péritonéal tel que mentionné ci haut. La pénétration à travers la séreuse péritonéale par les cellules néoplasiques complète *l'invasion transcoelomique* et s'explique par deux mécanismes distincts; l'envahissement transmésothélial et l'envahissement translymphatique.

#### Processus transmésothélial

Le *processus transmésothélial* implique une réorganisation du cytosquelette des cellules mésothéliales stimulé par le relâchement de cytokines par les cellules tumorales libres dans la cavité péritonéale. Ceci permet aux cellules tumorales de migrer entre les cellules mésothéliales et d'atteindre la membrane basale pour s'y lier grâce à des mécanismes d'adhésion cellulaire impliquant les intégrines [31]. La molécule de surface CD44, souvent présente à la surfaces des cellules cancéreuses et dont la surexpression dans certains cas de CP d'origine gastrique et colorectale a été démontrée [32], contribue aussi à lier les cellules tumorales à la membrane basale. Suite à leur adhésion au tissu conjonctif soutenant la couche mésothéliale, une dégradation de la matrice extracellulaire a lieu via l'activation des métalloprotéinases matricielles (MMP). Les MMP contribuent aussi à l'activation de l'angiogénèse permettant la croissance tumorale dans le contexte du phénomène de « *switch* » *angiogénique* [33], une étape crucial pour le développement des implants de CP.

### Processus translymphatique

Le *processus translymphatique*, quant à lui, implique l'envahissement de la membrane basale et du tissu conjonctif sous épithélial du péritoine via les stomates décrits plus haut. Ce phénomène d'envahissement est plus rapide que le processus transmésothélial [20]. Une fois implantées dans le tissu conjonctif sous mésothélial, les cellules néoplasiques vont se multiplier et mener à la formation de nodules de CP sous l'influence de divers facteurs de croissance, tels le TGF- $\beta$ , l'EGF et le FGF, qui stimulent la prolifération tumorale [34].

### Facteurs facilitateurs

Lors d'une intervention chirurgicale oncologique, plusieurs éléments facilitent l'implantation d'une CP. Premièrement la manipulation directe d'une tumeur (ou sa rupture) et la division des vaisseaux sanguins et lymphatiques à proximité peuvent causer une libération de cellules néoplasiques libres dans la cavité péritonéale [35]. Ensuite, les surfaces cruentées de la membrane péritonéale créées par le geste chirurgical, riches en facteurs de croissance, exposent la matrice extracellulaire sur laquelle les cellules néoplasiques peuvent s'implanter sans avoir à traverser le péritoine [18, 29]. De plus, l'amorce de la cicatrisation joue un double rôle dans la favorisation de l'implantation tumorale. En premier lieu, par la sécrétion de nombreux facteurs de croissance. En second lieu, par la déposition de fibrine sur les sites traumatisés qui a pour effet d'emprisonner les cellules tumorales en place et ainsi de créer un milieu de croissance favorable [36].

Après cette section sur la physiopathologie, nous comprenons mieux l'impact d'éventuelles recherches sur les conditions d'implantation et de propagation des cellules néoplasiques qui se retrouvent libres dans la cavité péritonéale, soit au moment de la chirurgie d'un cancer primaire, soit au moment de la cure d'une CP. Une meilleure compréhension des mécanismes biomoléculaires responsables de la propagation de la maladie permettra de prévenir un certain nombre de CP en plus de permettre l'élaboration de traitements « adjuvants » à la CP afin d'en améliorer l'efficacité. De plus, les avancées technologiques qui permettent des résections chirurgicales plus « propres », permettront de limiter la propagation des cellules cancéreuses dans la cavité péritonéale au moment de la chirurgie. De ce côté là aussi beaucoup d'études sont à faire.

## **8.2. ASPECTS CLINIQUES DE LA CARCINOSE PÉRITONÉALE**

### **8.2.1. Présentation clinique**

La présentation clinique des patients porteurs d'une CP est commune pour tous les types de primaires ayant menés à la CP. Mise à part la palpation de masse(s) à l'examen abdominal, il n'y a pas de signe spécifique à la CP. Parfois, la CP est découverte fortuitement lors d'une intervention chirurgicale faite dans un autre contexte. Dans ce cas, le pronostic n'est pas moins sombre tel qu'en témoigne une étude publiée en 1996 rapportant une survie moyenne de 9 mois chez 61 patients [37]. Les patients ayant une charge tumorale plus élevée vont fréquemment présenter une ascite massive et réfractaire, des signes d'obstruction intestinale et une asthénie marquée [19]. Cette présentation est habituellement celle de patients connus comme porteurs d'une tumeur non résécable ou suivis pour surveillance suite à une résection de cancer digestif,

mais elle peut aussi survenir comme présentation initiale. La douleur abdominale peut devenir importante et incapacitante. De plus, les différentes modalités de traitements, qu'elles soient à visée palliative ou curative, entraînent de nombreux effets secondaires menant à une exacerbation de l'asthénie [38].

### *8.2.2. Méthodes diagnostiques*

Ultimement, le diagnostic de CP repose sur l'analyse histopathologique de tissu tumoral prélevé dans la cavité péritonéale. Cependant, lorsqu'une CP est suspectée sur une base clinique, l'émission d'un diagnostic présomptif faisant appel à des modalités non invasives est souhaitable. L'utilisation de modalités thérapeutiques agressives requière une sélection rigoureuse des patients pour éviter les interventions futiles. Conséquemment, la capacité non seulement d'établir avec certitude la présence d'un CP mais aussi son étendue et l'atteinte d'organes à distance est essentielle. Pour ce faire, les cliniciens ont initialement recours à de nombreux outils diagnostiques tel que la tomодensitométrie axiale (TDM), la résonance magnétique nucléaire (RMN) et la tomographie par émission de positron (PET).

#### La tomодensitométrie axiale

La *TDM* est le premier examen utilisé dans un contexte de CP car elle est aisément disponible et rapide d'exécution en plus de minimiser les artéfacts de mouvements. Cette modalité radiologique, dépendamment de la qualité de l'appareil, de la taille des nodules tumoraux et de l'interprétation du radiologiste, a une sensibilité variant de 60 à 90 % pour établir le diagnostic de CP [39]. Lorsque les nodules de CP ont un diamètre inférieur à 1 cm, cette sensibilité est nettement moindre, de l'ordre de 10 à 30 %, rendant le diagnostic

difficile. La manifestation tomодensitométrique témoignant le plus fréquemment d'une CP est la présence d'ascite.

#### La résonnance magnétique nucléaire

La *RMN* quant à elle offre une meilleure résolution de contraste et permettrait de détecter la CP à un stade plus précoce. Cependant, l'accessibilité est limitée dans certains milieux et les radiologistes ayant l'expertise pour son interprétation sont moins nombreux. Conséquemment, la TDM demeure l'examen initial le plus fréquemment utilisé [40].

#### La tomographie par émission de positrons

La *TEP* fait utilisation du fluorodeoxyglucose (FDG), un analogue du glucose marqué au fluor radioactif, pour détecter les amas cancéreux qui présentent une augmentation supra physiologique du métabolisme du glucose. La TEP permet ainsi d'évaluer d'un point de vue métabolique les patients atteints de CP et s'est établi comme un outil diagnostique particulièrement utile et performant en oncologie au cours des dernières années [41]. La TEP a une sensibilité supérieure à 85% pour détecter la CP, mais sa faible spécificité, due à l'accumulation normale du FDG dans plusieurs organes intra abdominaux, peut entraîner de nombreux faux positifs [39]. À l'opposé, les CP secondaires aux adénocarcinomes mucineux ne sont habituellement pas visibles au TEP, ce qui entraîne de nombreux faux négatifs dans ce groupe de patients.

Pour pallier à ce problème, l'utilisation combinée de la TEP et de la TDM, s'avère prometteur [42]. La combinaison de ces modalités permet d'obtenir une image anatomique superposée aux sites de forte captation de FDG et ainsi de différencier l'activité pathologique secondaire aux implants de CP de l'activité physiologique normalement observée au niveau abdominal. L'utilisation de la TEP est aussi très utile pour identifier des métastases extra

abdominales. Les coûts élevés, les artéfacts de mouvements causant une discordance de superposition et la faible sensibilité pour les micro métastases (<1cm) sont les principales limitations de cet examen.

#### La laparoscopie diagnostique

Actuellement, les différentes modalités d'imagerie ne permettent donc pas d'évaluer de façon fiable l'étendue d'une CP, ni d'estimer le potentiel de résection complète. Ce problème survient surtout lorsque l'atteinte en est à ses débuts, à un stade où les thérapies combinées ont le plus de chance d'être bénéfique. La laparoscopie diagnostique, quoique bien plus invasive, permet une visualisation directe de la CP et une évaluation de son étendue, permettant ainsi de prédire de façon fiable le potentiel de résection complète [43-45]. De plus, il est possible de prendre des biopsies pour confirmer le diagnostic histopathologique, ce qui en soit a une valeur pronostique importante. La limitation principale de la laparoscopie diagnostique se trouve chez les patients ayant comme antécédent plusieurs chirurgies abdominales ce qui rend difficile l'accès aux différentes parties de l'abdomen. De plus, il est important de placer les trocars sur la ligne médiane et de réséquer leurs trajets d'entrée lors de la chirurgie de cytoréduction pour éviter une potentielle récurrence tumorale à ces endroits et ce surtout dans les cas de pseudomyxome.

Le diagnostic précoce de la CP est un problème clinique de taille car les modalités diagnostiques usuelles ne permettent généralement pas de diagnostiquer une CP à un stade précoce, ce qui compromet le pronostic dans bon nombre de cas. Les années à venir devraient nous aider à mieux définir les modalités diagnostiques qui nous permettront de faire un diagnostic plus précoce de la maladie.



### 8.2.3. *Évaluation de l'étendue de la carcinose*

L'étendue de la CP affecte non seulement le pronostic des patients atteints, mais aussi l'ampleur d'une résection chirurgicale lorsque envisagée. Puisque les méthodes d'évaluation radiologiques ne permettent pas de préciser avec fidélité l'étendue des CP, le recours à des méthodes plus invasives est nécessaire.

Une CP trop étendue est souvent un facteur limitant le pronostic. De nombreuses stratégies sont possibles afin de diminuer la « charge tumorale » avant de procéder au traitement et ainsi permettre une résection plus complète, un pré-requis à un meilleur pronostic. Qu'il s'agisse de chimiothérapie néo-adjuvante ou de résection de la CP en deux temps, des études cliniques à venir nous permettront de répondre à ces questions et ainsi diminuer le risque de laparotomies (et de morbidités associées) inutiles chez certains patients.

### Classification de Gilly

La *classification de Gilly* (Tableau 1), publiée en 1994 [46], prend en compte la taille et la distribution des implants tumoraux lors de l'exploration ouverte de la cavité péritonéale. Son utilité fut validée dans l'étude EVOCAPE 1 qui comptait plus de 350 patients [5]. Il fut démontré à plusieurs reprises, lors d'études évaluant l'efficacité de l'association de chirurgies de cytoréductions à la CHIP que le pronostic des CP d'origine non gynécologique de stade 1 et 2 est significativement moins défavorable que celui des stades 3 et 4 [47]. Les avantages de cette classification sont sa simplicité d'utilisation et sa reproductibilité. Cependant, elle n'est pas assez précise pour donner un indice fiable du potentiel de résection complète dans tous les cas de CP.

TABLEAU 1 : Classification de Gilly des carcinoses péritonéales. Tiré de [46].

Stade 0	Absence de lésion maligne macroscopique Cytologie péritonéale positive
Stade 1	Granulations malignes de diamètre inférieur à 5 mm situées dans 1 hémiabdomen (sus ou sous mésocolique)
Stade 2	Granulations malignes de diamètre inférieur à 5 mm situées dans les 2 hémiabdomens
Stade 3	Granulations malignes de diamètre compris entre 0,5 et 2 cm
Stade 4	Larges granulations malignes péritonéales de plus de 2 cm

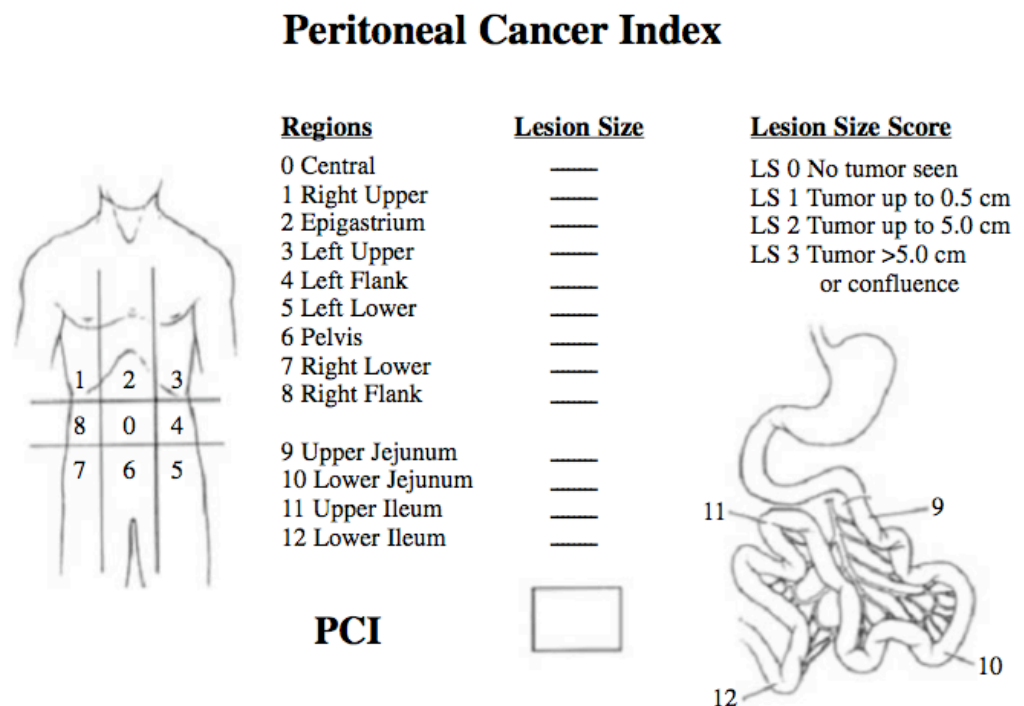
#### L'index péritonéale de Sugarbaker

*L'index de carcinose péritonéale (ICP)*, développé par Jacquet et Sugarbaker [48], propose une évaluation plus précise de la distribution et de la sévérité des CP. Pour ce faire, l'abdomen est séparé en 13 régions et chaque région se voit accordé un pointage de 0 à 3 en fonction de la quantité de tumeur qu'elle contient (Figure 2 [49]).

S'il y a absence de tumeur, le pointage est de 0; si la charge tumorale est de 5mm ou moins, le pointage est de 1. On accorde un pointage de 2 pour les implants entre 5mm et 5 cm et de 3 lorsque la tumeur dépasse 5 cm ou bien s'il y a confluence tumorale (lésion contiguë entre deux régions). L'ICP total se situe entre 1 et 39. Par le biais d'études cliniques sur les CP d'origine colorectales, Sugarbaker *et al.* ont démontré une différence significative de

survie à 5 ans selon l'ICP. Cette survie à 5 ans est de 50% pour les ICP inférieurs à dix, de 20 % pour les ICP de 11 à 20 et finalement de 0% pour les ICP supérieurs à 20 [50]. De par sa précision accrue comparée à la classification de Gilly, l'ICP permet d'évaluer la probabilité qu'une CP colorectale puisse être réséquée complètement [51]. Le désavantage principal de cette méthode, mise à part sa grande invasivité, est son manque de valeur pronostique pour les PMP et les mésothéliomes malins [52]. Le calcul de l'ICP est habituellement effectué au moment d'une chirurgie à visée curative. Cependant, certains groupes ont utilisé avec succès la laparoscopie pour le calculer [45, 53].

FIGURE 2 : Index de carcinose péritonéale de Sugarbaker. Tiré de [49].



### 8.3. APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

#### 8.3.1. Thérapies conventionnelles

Lorsqu'une tumeur digestive progresse vers la CP, cela témoigne de la nature agressive de la tumeur et s'accompagne souvent de métastases à distance ou d'envahissement local qui ne peut être réséqué. L'approche thérapeutique traditionnelle réservée aux patients porteurs d'une CP consistait, et consiste toujours, dans la majorité des cas à supporter le mieux possible le patient en lui offrant une chimiothérapie systémique palliative. Parfois, une chirurgie de *debulking* à visée palliative peut être offerte aux patients avec ou sans chimiothérapie systémique palliative [54, 55].

#### Place de la chirurgie

La chirurgie seule est vouée à l'échec avec un taux de récurrence approchant les 100% [56]. La maladie microscopique résiduelle est inévitable et la chirurgie n'a pour effet que de remettre l'horloge à zéro en ce qui a trait à la progression tumorale [40]. Dans le cas de CP d'origine colorectale, Scaringi *et al.* ont étudié le devenir de 27 patients traités avec une chirurgie à visée curative sans traitement combiné entre 1996 et 2006 [57]. Une survie médiane de 15 mois fut observée pour l'ensemble du groupe et de 9,6 mois lors que la chirurgie laissait derrière de la maladie de 2,5 mm ou plus.

#### Place de la chimiothérapie

La chimiothérapie, lorsque utilisée en monothérapie, obtient des résultats dans l'ensemble décevants avec une survie médiane entre 5 et 7 mois [29] pour les CP d'origine non gynécologique. Ces chiffres témoignent du fait que la plupart des nodules de CP sont plutôt mal vascularisés et qu'une pénétration intra tumorale importante n'a pas lieu. L'agent chimiothérapeutique

utilisé va dépendre du primaire, mais habituellement une combinaison de molécules est utilisée. Dans le cas de cancer colorectaux avancés, un agencement variable de 5-FU, de leucovorin (LV), d'OX et/ou irinotecan et bevacizumab est habituellement utilisé (Tableau 2). La littérature récente rapporte une survie médiane variant de 7 à 24 mois lorsque ces agents sont combinés dans le traitement des cancer colorectaux avancés, incluant un certain nombre de CP [58]. Cependant, les résultats spécifiques aux patients atteints de CP d'origine colorectale ne sont pas analysés à part. Plusieurs auteurs soulignent le manque d'études décrivant spécifiquement le devenir des patients atteints de CP d'origine colorectale lorsque traités avec les régimes chimiothérapeutiques modernes [59, 60].

**TABLEAU 2 : Chimiothérapies contre le cancer colorectal**

<b>Nom du régime</b>	<b>Agents administrés</b>	<b>Administration</b>	<b>Fréquence (sem)</b>
Roswell-Park	Leucovorin, 5-FU bolus	1 x/sem pour 6 sem	8
Mayo	Leucovorin, 5-FU bolus	1 x/jr pour 5 jrs	4 à 5
DeGramont	Leucovorin, 5-FU continu	1 x/jr pour 2 jrs	2
Folfox	Oxaliplatine	1 x/jr pour 1 jr	2
	Leucovorin, 5-FU continu	1 x/jr pour 2 jrs	
Folfiri	Irinotecan	1 x/jr pour 1 jr	2
	Leucovorin, 5-FU continu	1 x/jr pour 2 jrs	
XelOx	Oxaliplatine	1 x/jr pour 1 jr	3
	Capecitabine	2 x/jr pour 14 jrs	
Xeliri	Irinotecan	1 x/jr pour 1 jr	3
	Capecitabine	2 x/jr pour 14 jrs	

Abréviations: 5-FU, fluoro-uracile; sem, semaine; jr(s), jour(s)

### Chimiothérapie intra péritonéale

L'administration de CIP seule fût tentée, mais sans bénéfice significatif vu la faible pénétration du tissu tumoral (de l'ordre de 1 à 2 mm) et la distribution inhomogène des agents utilisés [2].

#### *8.3.2. Traitement de support conventionnel*

Dans la plupart des cas, un patient atteint de CP se verra offrir un traitement de support qui comporte plusieurs éléments. Il s'agit dans quasi tous les cas d'un traitement palliatif.

Le traitement des douleurs est primordial. Ces douleurs peuvent être secondaires à l'envahissement direct par les implants néoplasiques dans le parenchyme de viscères innervés (e.g. foie), dans les plexus nerveux ou bien dues à un syndrome occlusif causant une distension digestive. L'utilisation d'antalgiques, en accord avec les concepts entourant les paliers de contrôle de la douleur décrits par l'Organisation Mondiale de la Santé [61], est débutée précocement. L'utilisation du bloc cœliaque peut s'avérer très utile dans les cas où les ganglions du plexus solaires sont atteints [62] et peut être effectué soit par contrôle scannographique ou par approche endoscopique, selon l'expertise locale. Plus rarement, l'administration d'opiacés en péridural ou en intrathécal peut s'avérer nécessaire dans les cas de CP avancées avec douleurs rebelles [38].

L'occlusion intestinale est fréquente chez les patients avec CP et représente une source de morbidité non négligeable. Avant tout, il faut identifier les causes d'occlusion qui sont curables, soit les brides adhérencielles, la constipation sévère et les sténoses radiques et traiter ces lésions en conséquence. Une approche chirurgicale est utile pour les cas où une bride ou une sténose radique est en cause. Si il y a occlusion colique focale, une

endoprothèse peut être installée par le radiologiste avec un faible risque de morbidité [63] alors que parfois une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire surtout dans les cas d'occlusion colique proximale. Cependant, l'occlusion survenant dans le contexte d'une CP est le plus souvent le reflet d'une atteinte diffuse non curable [38]. Dans ce cas, l'approche endoscopique est inutile et la seule utilité d'une chirurgie est l'installation d'une gastrostomie de décompression, intervention aussi réalisable de façon moins invasive par technique fluoroscopique. À ce stade, plusieurs agents pharmacologiques sont utiles (taux de résolution de l'occlusion approchant 90%) [38]. Des antiémétiques sont prescrits d'emblé puisque les nausées et vomissements sont causés non seulement par l'occlusion intestinale, mais aussi exacerbés par les opioïdes. Les corticoïdes sont utilisés pour réduire l'œdème péri-tumoral et ainsi possiblement lever des compressions intestinales extrinsèques. De plus, ces agents agissent aussi comme antiémétiques, coanalgésiques et stimulants. Les antisécrétoires, anticholinergiques ou analogues de la somatostatine, permettent de diminuer les sécrétions digestives et le tonus du péristaltisme [64]. L'octréotide, un puissant analogue de la somatostatine, est habituellement prescrit suite à l'échec des stéroïdes pour éviter une inhibition de la reprise du transit intestinal [65].

L'ascite se développe éventuellement dans une majorité de patients atteints de CP et est source importante de morbidité telles la douleur, la dyspnée, l'anorexie et l'atteinte de l'autonomie. De nature multifactorielle, l'ascite néoplasique peut et doit être traitée de différentes façons. Le drainage percutané itératif et les diurétiques sont les méthodes les plus fréquemment utilisées [66].

La chimiothérapie palliative a pour but de ralentir, voir de stopper, la progression de la maladie. Dans le cas des CP colorectales, la survie des patients

atteints est d'environ 7 mois (taux de réponse 19%) lorsque traité avec une monothérapie intraveineuse à base de 5-FU et grimpe jusqu'à 18 mois (taux de réponse 40%) lorsque l'irinotécan est ajouté au 5-FU [67]. L'effet de l'ajout de l'oxaliplatine et du bévécizumab, démontré bénéfique dans les cas de cancer colorectaux avancés, n'a pas été étudié spécifiquement pour les cas de CP [38].

### Conclusions et introduction des thérapies combinées

Il est donc clair que le pronostic des patients atteints de CP malgré les traitements locaux ou systémiques est très réservé, ce qui a poussé certains investigateurs à allier les modalités de traitements. Depuis les 20 dernières années, plusieurs chercheurs à travers le monde, avec le groupe de Sugarbaker à l'avant plan, ont étudié l'effet d'une chirurgie dite de cytoréduction, visant l'éradication complète de l'atteinte macroscopique, combinée à la CIP avec ou sans hyperthermie. Cette approche s'est avérée bénéfique, surtout lorsque les candidats recevant ce type de thérapie étaient minutieusement sélectionnés en fonction de l'histologie du primaire causant la CP, de l'étendue de la CP et de leur capacité fonctionnelle [68]. Dans la prochaine section, une description détaillée de cette approche ainsi que de ses indications et les résultats ainsi obtenus sont présentés.

## **8.4. CHIRURGIE DE CYTORÉDUCTION ET CHIP**

### *8.4.1. Historique et description de la technique*

#### Origine de l'approche thérapeutique combinée

Dès la fin des années 50 on commence à utiliser la perfusion IP d'agents thérapeutiques (alors de la moutarde à l'azote agissant comme agent alkylant) dans le but de contrôler les effets d'une dissémination néoplasique intra abdominale [20]. Bien qu'un contrôle de l'ascite fut alors observé, la survie



demeura inchangée. Dans les deux décennies qui ont suivi, aucun gain important n'a eu lieu dans ce domaine. Au début des années 80, l'addition de l'hyperthermie fut tentée par certains chercheurs [69, 70] et fut alors établie comme sécuritaire sans avoir démontré, encore une fois, de bénéfice notable sur la survie. Plusieurs facteurs expliquent cet échec et c'est en adressant ces obstacles que l'approche thérapeutique combinée est née. Premièrement, plusieurs études pharmacologiques ont démontré que la majorité des agents chimiothérapeutiques ne peuvent traiter adéquatement des nodules néoplasiques de taille supérieure à 1 à 2 mm [17, 50, 71]. Ensuite, la distribution non uniforme des agents cytotoxiques lorsque administrés dans une cavité close est bien établie [72]. Également, l'accès IP, chez un patient ambulant est de toute évidence une source de complications et d'inconforts importants [20]. En 1985, Sugarbaker utilisa une approche combinant une chirurgie de cytoréduction combinée à l'administration IP de 5-FU en période post opératoire immédiate pour les patients atteints de cancer colorectal avancé et démontra une réduction du taux de récurrence loco-régionale [73]. On comprit alors que la CIP était probablement efficace contre la maladie microscopique et qu'elle pouvait être administrée de façon sécuritaire en période péri-opératoire. La CIPPI fit donc son apparition comme thérapie potentiellement bénéfique dans le traitement des CP et plusieurs chercheurs conduisirent des études pour évaluer sa faisabilité et son efficacité [74, 75]. L'évolution suivante, et la plus récente, fut celle d'administrer la chimiothérapie au moment même de la chirurgie alors que la cavité abdominale est ouverte. Ceci permet une meilleure distribution de la chimiothérapie dans la cavité péritonéale en plus de faciliter le chauffage des différentes solutions utilisées. D'autre part, l'effet thérapeutique de la chimiothérapie a lieu avant que la déposition de fibrine, qui est inévitable suite à toute chirurgie, n'enfouisse la maladie néoplasique microscopique résiduelle dans des adhérences fibreuses. Cette technique, nommée chimiothérapie

hyperthermique intrapéritonéale per opératoire (CHIP) fit son apparition au début des années 90.

#### Description de la technique

Vu les bénéfices notables de l'approche combinée (voir ci-bas), de nombreux groupes à travers le monde utilisent maintenant cet outil thérapeutique et les détails techniques dictant sa mise en œuvre sont de plus en plus standardisés [76]. C'est principalement Sugarbaker qui a initialement décrit puis mis au point cette technique qui est essentiellement une procédure opératoire complexe [77-79]. Il s'agit d'une chirurgie majeure nécessitant une anesthésie générale et un monitoring anesthésique invasif et continu.

#### La chirurgie de cytoréduction

La première étape de la chirurgie de cytoréduction consiste à établir, par l'exploration minutieuse de toute la cavité abdominale (pouvant parfois nécessiter une dissection extensive), si la CP peut être réséquée en totalité ou du moins pour qu'il ne persiste aucun implant néoplasique de plus de 2 mm avant le début de la CHIP. Si c'est le cas, le chirurgien établit alors l'étendue de la CP le plus précisément possible en utilisant l'ICP tel que décrit précédemment. Ensuite, tout le péritoine avec atteinte cancéreuse visible est réséqué ou détruit par électrofulguration. Le grand épiploon est systématiquement réséqué en totalité, même en l'absence de maladie visible, car c'est un des sites initiaux d'implantation tumorale. La résection de l'épiploon se fait donc en premier lieu ce qui libère le centre de l'abdomen. Ensuite les résections du péritoine, et des viscères au besoin, ont lieu en débutant par les parties les plus sévèrement atteintes. Une péritonectomie est effectuée au niveau des deux coupoles diaphragmatiques au besoin. Une gastrectomie partielle ou plus rarement totale peut être nécessaire. Une splénectomie est effectuée, en prenant soin de ne pas

léser la queue du pancréas, si la rate ou son hile sont envahis. Si la capsule hépatique est envahie, elle est soit fulgurée, soit enlevée du parenchyme par décollement. Les ligaments rond et falciforme ainsi que la vésicule biliaire sont systématiquement enlevés. Une dissection méticuleuse du pédicule hépatique peut être nécessaire et doit éviter de léser les structures vasculo-biliaires. L'inspection du grêle en entier et de son mésentère est suivie, selon le besoin, de la résection de un ou plusieurs segments. Le colon est traité de la même façon, et il n'est pas rare de devoir effectuer une colectomie totale. Au niveau du pelvis, une péritonectomie est souvent requise et sera parfois associée à une résection du rectum et occasionnellement d'une exérèse de l'utérus chez la femme. Si des anastomoses digestives sont nécessaires, elle sont faites avant ou après la CHIP dépendant des équipes.

#### 8.4.2. *Évaluation de la carcinose résiduelle*

Une étape cruciale de cette procédure est de quantifier la quantité de maladie macroscopique résiduelle en fin d'intervention. Plusieurs études rapportent une relation directe entre la taille maximale de la maladie résiduelle après chirurgie de cytoréduction et la durée de survie des patients atteints de CP [80]. Plusieurs systèmes de classification existent, mais c'est celui décrit par Sugarbaker qui semble faire consensus actuellement [81]. Ce score, appelé « CC Score » pour *completeness of cytoreduction*, propose 3 valeurs possibles de résection :

- CC-0 représente l'absence de maladie microscopique résiduelle
- CC-1 s'applique lorsque les nodules tumoraux résiduels sont de moins de 2.5 mm
- CC-2 pour les nodules de 2.5 à 25 mm

- CC-3 pour les nodules de plus de 25 mm

Ce système de classification est probablement appelé à être révisé dans un futur rapproché puisque la taille de la maladie résiduelle semble avoir une valeur pronostique variable selon le primaire causant la CP. Par exemple, les patients atteints de mésothéliomes malins peuvent espérer une survie prolongée avec un score CC-2 ce qui n'est pas du tout le cas avec les CP causées par les pseudomyxomes ou les carcinomes [80] ce qui laisse croire qu'une résection dite « complète » n'a probablement pas la même taille pour tous les primaires menant à une CP.

#### 8.4.3. *La chimiohyperthermie intra péritonéale*

La CHIP peut se faire à ventre fermé ou à ventre ouvert. La technique à ventre fermé croît en popularité principalement pour des raisons de biorisques. En effet, l'abdomen fermé pendant la CHIP limite l'évaporation dans l'air d'agents cytotoxiques potentiellement toxiques pour le personnel en plus de diminuer le risque d'éclaboussures. Les limitations du ventre fermé sont principalement d'ordre mécanique car l'absence d'accès à la cavité péritonéale pendant la CHIP limite les manipulations possibles pour s'assurer d'une bonne diffusion des agents cytotoxiques utilisés et de la chaleur. À ventre ouvert, ces problèmes n'existent pas, ce qui en fait la technique préférée par certaines d'équipes. Cependant, la technique à ventre ouvert requiert de grandes précautions pour limiter la contamination de l'environnement de travail et diminuer les risques professionnels.

Il est probable que les profils pharmacocinétiques soit différents si on utilise une technique à ventre ouvert vs. à ventre fermé car les échanges thermiques et la pression hydrostatique varient certainement. Des études « urgentes » sont donc à faire aussi dans ce domaine.

La CHIP a lieu immédiatement après la chirurgie de cytoréduction et la reconstruction au besoin. Lorsque la technique à ventre fermé est utilisée, quatre drains sont placés à travers la paroi abdominale et la peau est fermée. Lorsque la technique à ventre ouvert est utilisée, comme dans notre milieu, la paroi abdominale est élevée de façon à créer un bain et permettre l'accumulation de liquide dans la cavité abdominale. Deux pompes et deux échangeurs thermiques sont utilisés pour faire circuler le perfusât dans des tubulures de gros calibre. Quatre drains sont placés dans l'abdomen du patient, deux pour l'entrée du perfusât et deux pour sa sortie, tous munis de thermomètres reliés à un moniteur. La circulation du perfusât est débutée à un débit de  $\approx 1,2$  L/min après que l'abdomen et le circuit soient remplis de liquide dextrosé 5% à raison de  $\approx 1,9$  L/m<sup>2</sup> de surface corporelle. Ce perfusât contient l'agent cytotoxique, dont la dose varie selon les conditions et l'agent utilisé. Une fois la température de 43°C atteinte de façon homogène, la CHIP est poursuivie pour une durée de temps variable selon l'agent chimiothérapeutique utilisé : habituellement 30 minutes pour l'OX et 90 minutes pour la mitomycine-C. Durant ce temps, le chirurgien s'assure de traiter toutes les surfaces et de maintenir une température homogène.

Une fois la CHIP terminée, le perfusât est aspiré complètement et la cavité péritonéale lavée avec de l'eau stérile. Au besoin, des drains intra-abdominaux sont laissés en place. Si des péritonectomies diaphragmatiques furent effectuées lors de la chirurgie, des drains thoraciques sont installés. La fermeture abdominale se fait de façon usuelle. Le suivi postopératoire se fait fréquemment initialement aux soins intensifs et nécessite une réhydratation agressive.

### 8.5. *ÉLIGIBILITÉ AUX MODALITÉS DE TRAITEMENTS COMBINÉS*

L'association d'une chirurgie de cytoréduction et de la CHIP demeure un traitement lourd autant pour les patients qui la reçoivent que pour les équipes médicales qui l'administrent [82] et est associée à des coûts financiers non négligeables [83]. Conséquemment, il convient de choisir méticuleusement les candidats à cette approche pour éviter un risque chirurgical sans espoir de bénéfice réel pour le patient et des dépenses futiles pour la société.

Plusieurs facteurs reliés aux patients sont considérés comme des contre-indications majeures. En présence d'un âge physiologique supérieur à 65 ans, d'une mauvaise capacité fonctionnelle ou de comorbidités médicales majeures, principalement en regard des fonctions cardio-pulmonaires et rénales, l'approche combinée n'est habituellement pas offerte aux patients [84]. Certains critères sont considérés comme des contre-indications relatives:

- l'obésité avec un indice de masse corporelle supérieur à 30
- l'occlusion intestinale
- la dénutrition

Certains facteurs reliés à la maladie peuvent aussi objecter l'utilisation des thérapies combinées. L'étendue de la maladie est un critère décisionnel majeur car elle influence un facteur pronostique essentiel, soit la résécabilité complète ou non de la CP [84]. Dans le cas des CP d'origine colorectale, un score ICP élevé (supérieur à 20 selon le groupe de Sugarbaker [85], et supérieur à 16 selon Élias [86]) est un facteur de mauvais pronostic suggérant que seule l'approche palliative est souhaitable. La CP diffuse et envahissant plusieurs organes intra abdominaux est donc une contre indication majeure [68]. En effet, si une trop grande partie du grêle et/ou plusieurs viscères intra abdominaux

doivent être réséqués pour compléter la chirurgie de cytoréduction, cela entraîne un taux de morbidité péri-opératoire élevé et une qualité de vie post opératoire inacceptable, souvent sans résultats satisfaisants à long terme.

En présence de métastases extra abdominales, la CHIP n'apporte pas de bénéfice de survie et est donc contre-indiquée [81, 87]. L'atteinte ganglionnaire ou tumorale rétropéritonéale et la présence de métastases hépatiques non résécables (soit par leur nombre ou leur emplacement) est aussi une contre-indication formelle puisque l'approche combinée ne peut éliminer ce type de maladie. Par contre, si les métastases hépatiques sont résécables, la CHIP peut être envisagée, supposant que le patient puisse tolérer une résection hépatique en surplus. Kianmanesh *et al.* ont présenté récemment une étude traitant du devenir de 43 patients traités par association de chirurgie de cytoréduction et de CHIP [88]. De ce groupe, 37% présentaient une à trois métastases hépatiques, réséquées lors de la chirurgie de cytoréduction, et leur survie médiane (36 mois) n'était pas significativement différente lorsque comparée à celle des patients atteints de CP isolé (35.3 mois).

Finalement, certains auteurs considèrent qu'une CP qui progresse sous chimiothérapie ne devrait pas être opérée [85]. Pour certains, ce critère doit être remis en cause dans le cas de patients jeunes ou atteints de maladie localisée et lorsque l'origine de la CP est un mésothéliome [84].

Le contrôle de la maladie systémique pouvant être associée à la CP est particulièrement d'actualité. Les avancées récentes dans les traitements systémiques permettront sans doute une sélection plus large des patients potentiellement éligibles à ce type de traitement. Des combinaisons de CIP et de traitements systémiques sont utilisées dans certains milieux sur la seule foi d'étude de phase II. Un travail urgent est donc aussi à faire de ce côté.

## **8.6. AVANTAGES DE L'ADMINISTRATION INTRAPÉRITONÉALE ET AGENTS UTILISÉS**

### **8.6.1. Bases de l'administration intrapéritonéale de chimiothérapie**

La recherche fondamentale émanant du domaine de la dialyse péritonéale a grandement contribué à la compréhension des propriétés pharmacocinétiques affectant la membrane péritonéale [89]. L'administration péritonéale d'agents cytotoxiques permet d'exposer directement les implants de CP, maximisant ainsi les effets bénéfiques tout en diminuant les effets secondaires systémiques potentiels. En agissant comme barrière semi-perméable, la couche mésothéliale et le tissu conjonctif (incluant les capillaires et la matrice interstitielle) qui la soutient limitent l'absorption systémique des agents qui sont administrés directement dans la cavité péritonéale. Environ 90% de la surface péritonéale totale a un drainage veineux vers le foie, ce qui permet un métabolisme, du moins partiel, des agents administrés par cette voie avant qu'ils n'atteignent le compartiment systémique [20]. Ceci permet d'obtenir des concentrations IP élevées comparés aux concentrations systémiques, ce qui n'est pas possible d'accomplir par une administration intraveineuse de chimiothérapie puisque le péritoine et l'espace sous péritonéal ont une vascularisation relativement faible. Cependant, une forte concentration IP ne garantit pas une forte pénétration des agents actifs dans les cellules tumorales. En effet, les implants sont souvent protégés par des adhérences et causent une augmentation de la pression interstitielle avoisinante ce qui limite la pénétration des différentes molécules cytotoxiques. De plus, la profondeur de pénétration des différentes chimiothérapies est variable mais ne dépasse pas 3 mm, ce qui souligne non seulement l'importance de la chirurgie de cytoréduction [17], mais aussi la nécessité de poursuivre la recherche fondamentale pour documenter l'efficacité potentielle des différents agents utilisés.



### 8.6.2. *Brève présentation de certains agents utilisés*

La cisplatine, administrée par voie IP depuis près de 20 ans, est actuellement un agent fréquemment utilisé lors de CHIP. Sa forte activité cytotoxique dans les cancers de l'estomac, de l'ovaire et des mésothéliomes est bien documentée [90]. La cisplatine est un agent alkylant qui pénètre de 1 à 3 mm dans les tissu tumoraux [91] et son effet cytotoxique est potentialisé par la chaleur [92]. La doxorubicine, de la classe des anthracyclines, est utilisée pour traiter les cancers de l'ovaire. Elle a un effet sclérosant important au niveau du péritoine pouvant causer des occlusions intestinales, ce qui limite la dose utilisable. Cet effet est cependant utilisé pour le traitement des ascites réfractaires [92]. L'antimétabolite gemcitabine, a démontré des propriétés d'administration IP intéressantes et, vu son efficacité dans le traitement des cancers pancréatiques, est actuellement à l'étude pour son utilisation lors de CHIP [92]. Le mephalan, un agent alkylant, fait actuellement l'objet d'études sur son administration IP après avoir démontré une efficacité dans le traitement de métastases hépatiques de cancer colorectal lorsque administré par infusion hépatique isolée. Par l'utilisation d'un modèle rodent, Glehen *et al.* ont démontré que sa pénétration tissulaire est nettement potentialisée par la température [93]. L'irinotecan, un inhibiteur de la topoisomérase-1, est largement utilisé, comme l'OX, dans les protocoles modernes de chimiothérapie systémique pour les cancers colorectaux. Cet agent démontre un niveau d'activité élevé lorsque administré conjointement avec le 5-FU et son administration IP est utilisé pour traiter les CP d'origine colorectale. La MMC est fréquemment utilisée lors de CHIP dans plusieurs centres experts, principalement pour traiter les CP d'origine appendiculaire ou colorectale. Cet agent est depuis récemment remplacé par l'OX dans certains centres car cette dernière molécule s'administre plus rapidement lors des CHIP et a démontré une efficacité marquée contre le cancer colorectal [94]. Cependant, vu l'absence

d'étude comparative entre les deux agents, la MMC est encore fréquemment utilisée.

Un problème commun à toutes ces molécules utilisées lors d'une CHIP ou d'une CIPPI est l'absence d'études pré-cliniques qui auraient permis d'optimiser d'emblée la posologie et la température optimale de perfusion. LE PROPOS DE NOTRE TRAVAIL CIBLE L'OX mais toutes les autres molécules précédemment décrites ont le même problème, c'est-à-dire que leur utilisation est justifiée en clinique que par des études de phase II et qu'il est légitime de croire que leur mode d'administration est possiblement sous-optimal.

### 8.7. EFFETS DE L'HYPERTHERMIE

La CHIP implique l'utilisation de la chaleur pour potentialiser l'effet des agents cytotoxique et pour augmenter leur pénétration tissulaire. De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* sur modèle animal ont démontré cet effet [20]. Le perfusât contenant l'agent cytotoxique et administré dans la cavité péritonéale est préalablement chauffé dans un circuit fermé et la chaleur se transmet aux tissus abdominaux par convection. Cette administration de chaleur, dite loco-régionale, permet de d'éviter une augmentation trop grande de la température corporelle et les effets secondaires qui y seraient associés.

Au niveau cellulaire, la chaleur a un effet cytotoxique direct sur les cellules tumorales à partir de 41 °C [17]. Plusieurs mécanismes furent proposés pour expliquer ce phénomène. Une altération des mécanismes de réparation de l'ADN, une dénaturation des protéines et une inhibition du métabolisme oxydatif au pourtour des cellules tumorales entraînant une augmentation de l'acidité et l'activation des lysosomes seraient en cause [95]. La dénaturation

des protéines semble cruciale selon plusieurs études [20]. L'effet délétère de cette dénaturation est secondaire au dérangement des fonctions de synthèse et de réparation de l'ADN qu'elle entraîne.

La chaleur a aussi des effets potentiellement bénéfiques pour le traitement des cancers au niveau de l'environnement immédiat des implants tumoraux. En agissant sur la microcirculation et sur la pression interstitielle intratumorale, l'hyperthermie a pour effet d'affecter l'oxygénation tumorale et d'augmenter la pénétration tumorale de la chimiothérapie [17]. La morphologie de l'endothélium est perturbée par des températures supérieures à 42°C ce qui contribue à la création d'un œdème interstitiel et à la formation de microthromboses ce qui augmente d'autant plus l'acidité et l'hypoxie du milieu. Inversement, une température supraphysiologique mais en deçà de 42 °C améliore le flux sanguin et l'oxygénation tumorale en plus de contribuer à la thermorésistance en stimulant l'expression des protéines de résistance thermique (*heat shock proteins*).

La chaleur a aussi un effet de thermo-sensibilisation à la chimiothérapie en augmentant la perméabilité membranaire et en renversant les mécanismes de chimiorésistance des cellules malignes [96]. Par exemple, Hettinga *et al.* ont démontré que lorsque la cisplatine est administrée en hyperthermie il y a une augmentation de l'accumulation de platine intracellulaire, une diminution de la détoxification intracellulaire ce qui crée une augmentation des adduits d'ADN (ang. : *DNA adducts*) induites par la platine et une inhibition de la réparation de ces adduits d'ADN [97]. De façon intéressante, ces particularités sont habituellement surexprimées dans les cellules ayant acquis une résistance à la cisplatine. Cela suggère que l'hyperthermie pourrait contribuer à renverser, du moins en partie, la chimiorésistance de certaines cellules malignes.

Plusieurs autres agents ont démontré une action additive ou synergique avec l'hyperthermie. L'OX, la doxorubicine, le mephalan, la mitomycine C et l'irritotecan sont toutes des chimiothérapie pour lesquelles des études ont démontré une potentialisation (soit additive ou synergique) de leur pénétration tissulaire et/ou de leur effets cytotoxiques [17, 91, 92]. Pour obtenir un effet optimal, l'hyperthermie doit être délivrée de façon synchrone à la chimiothérapie [20].

### **8.8. MORBIDITÉ ET MORTALITÉ DE L'APPROCHE COMBINÉE**

Le taux de mortalité et de morbidité suite à l'association d'une chirurgie de cytoréduction à une CHIP est relativement élevé et ceci demeure une des critiques la plus souvent soulevée contre cette approche [98]. En effet, il est évident que la durée prolongée des interventions, l'agressivité de la chirurgie de cytoréduction pour obtenir une résection complète ou quasi complète, l'administration de chimiothérapie à forte dose dans le champ chirurgical et l'hyperthermie mettent les patients ainsi traités à haut risque de complication. Les effets indésirables secondaires à la CIP, soit la toxicité, sont habituellement rapportés séparément des morbidités et mortalités [99].

#### **8.8.1. Mortalité**

La Direction de la lutte contre le cancer du Ministère de la Santé et des services sociaux du Québec a évalué l'approche combinée par une revue de la littérature moderne en 2006 [100]. Une section du document publié à la suite de leur recherche est attribuée à l'évaluation des morbidités et mortalités associées à ce type de traitement. Lorsque tous les types de primaires sont combinés, l'étude rapporte un taux de mortalité péri-opératoire variant de 0 à 11,8%. Plusieurs autres études ont rapporté des taux de mortalité variables [82] mais toujours de l'ordre de 0 à un peu moins de 10%. Deux études importantes

méritent une attention particulière : Yan *et al.* ont effectué, en 2006, une révision de la littérature mondiale en ce qui concerne l'approche combinée pour les traitement des CP d'origine colorectale [59]. En compilant les résultats de 9 études qui rapportaient leurs résultats périopératoires, un taux de mortalité variant de 0% pour les plus petites études (moins de 50 patients) à 12 % fut rapporté. La plus grande étude incluse dans cette révision de la littérature incluait 506 patients et rapportait une mortalité de 4% [101]. Plus récemment, une révision systématique de la morbidité et mortalité associée au traitement combiné pour le traitement de la CP indépendamment du primaire fut rapportée par Chua *et al.* [102]. Un taux de mortalité global de 0 à 17% fut rapporté tout en mentionnant que ces valeurs incluait de nombreuses petites études, parfois effectuées dans des centres peu expérimentés avec la technique de CHIP. Pour les centres experts, le taux de mortalité serait plutôt de 0,9% à 5,9%. Finalement, la seule étude prospective conduite dans le domaine rapporte un taux de mortalité de 8% [103].

Les causes les plus fréquentes de mortalité sont : le sepsis ou l'infection invasive, l'embolie pulmonaire et l'insuffisance respiratoire [100, 102]. Moins fréquemment, l'insuffisance cardiaque post infarctus, l'insuffisance rénale et l'anoxie cérébrale sont en cause [102]. Des causes plus rares sont aussi possible : aplasie massive postopératoire, probablement secondaire à de hautes doses d'O<sub>2</sub>, et œdème cérébral [104].

### 8.8.2. Morbidité et toxicité

Une classification non uniforme des complications post CHIP rend les comparaisons entre études difficiles [99]. De façon générale, on peut séparer les complications en deux classes selon qu'elles soient mineures ou majeures. Bien que les définitions varient selon la classification, les complications mineures ne nécessitent pas de retour en salle d'opération, de transfert aux soins intensifs, ni

de traitement invasif. Les complications majeurs mettent en danger la vie du patient, mènent à une incapacité chronique ou impliquent un traitement invasif pouvant aller jusqu'à la résection d'un organe. Si l'on se base sur les études mentionnées ci-haut, les taux de morbidités associés à une chirurgie de cytoréduction combiné à la CHIP sont de 9,6 à 67% selon Kavanagh *et al.* et de 23 à 44% selon Yan *et al.*, sans précision sur la sévérité des morbidités incluses dans ces valeurs. Selon Chua *et al.*, le taux de morbidités majeures est de 0 à 52% lorsque les 23 études incluses dans cette révision de la littérature sont compilées. Ce taux est de 12 à 52% pour les centres experts [102]. Les pertes sanguines sont non négligeables et varient de 200 cc à plus de 30 L selon les différentes études [100, 102] tandis que les durées d'hospitalisation moyennes sont très variables, soit de 10 à 29 jours selon Yan *et al.* et de 7 à 48 jours selon Chua *et al.* La nécessité de retourner en salle d'opération se situe autour de 4 à 11% et de 0 à 23% selon les mêmes auteurs, respectivement.

Plusieurs facteurs furent identifiés comme étant associés à un risque plus élevé de complications : la résection intestinale avec besoin de créer une anastomose, une exérèse étendue et une longue durée de chirurgie, les pertes sanguines massives, la dose de la CIP et l'âge des patients traités [102, 104]. Les complications les plus fréquentes sont : le sepsis (ad 14%), les fistules digestives (ad 23%), la perforation intestinale (ad 10%), la fuite anastomotique (ad 9%), la thrombose veineuse associée ou non à l'embolie pulmonaire (ad 9%) et l'insuffisance rénale (ad 7%) [102]. Quelques cas de saignements majeurs postopératoire à répétition furent également rapportés [105].

Le taux de toxicité hématologique majeure dépend de l'agent cytotoxique utilisé, du niveau d'hyperthermie et de la durée de la perfusion IP. L'OX cause fréquemment cette complication. De façon globale, le taux de toxicité hématologique peut atteindre 28% selon Chua *et al.* [102].

Une courbe, dite d'apprentissage, fut documentée par quelques études démontrant une diminution des taux de morbi-mortalités en fonction de l'expérience des équipes performant l'approche combinée dans le traitement des CP [106, 107]. Un raffinement des critères d'inclusion, une amélioration de la technique chirurgicale et un meilleur support péri-opératoire expliqueraient ce phénomène.

### *8.8.3. Importance des morbidités et mortalités associés à la CHIP*

Pour pouvoir obtenir un consentement éclairé lorsque l'approche combinée est envisagée pour un patient, les cliniciens doivent connaître et savoir présenter les risques qui y sont associés. Une comparaison intéressante, pouvant mettre en perspective les risques associés à cette approche, fut présentée par Chua *et al.* en conclusion de leur révision de la littérature concernant les morbi-mortalités de l'approche combinée. Lorsque effectuée dans un centre expert, la morbidité et la mortalité péri opératoire suite à une chirurgie de cytoréduction combinée à une CHIP se comparent à celles observées dans les chirurgies abdominales majeures tels les procédures de Whipple [102]. Bien que ces taux de complications soient élevés, cette approche se justifie pour certains candidats minutieusement sélectionnés pour obtenir des bénéfices en terme de durée de survie et de récurrence locale. L'importance de bien exposer aux patients ces risques et complications potentielles, avec leur effets possible sur la qualité de vie à long terme, est indéniable.

## **8.9. RÉSULTATS OBTENUS PAR L'APPROCHE COMBINANT CHIRURGIE DE CYTORÉDUCTION ET CHIP**

L'approche combinée a graduellement évolué au cours des 15 dernières années pour s'établir en tant que traitement efficace des CP lorsque appliquée à une population rigoureusement sélectionnée. Dépendamment du primaire

causant la CP, les modalités d'application de la CHIP et les résultats en terme de gain de survie sont variables.

#### 8.9.1. Primaire péritonéal

Les patients atteints de CP secondaire à un mésothéliome diffus du péritoine étaient traditionnellement traités par chimiothérapie systémique associant doxorubicine et cisplatine. Avec ce traitement, la survie médiane des mésothéliomes diffus du péritoine ne dépasse pas 12 mois [108]. L'approche combinée est nettement bénéfique avec l'atteinte de survie médiane variant de 3 à 5 ans, selon les études [109-111]. Conséquemment, lorsque la cytoréduction complète est possible, l'approche combinée est indiquée comme traitement de choix.

Les agents utilisés lors des CHIP dans le traitement des mésothéliomes diffus du péritoine sont principalement la mitomycine C et le cisplatine, alors que l'OX est utilisée en combinaison avec l'irinotecan par le groupe de Élias.

#### 8.9.2. Pseudomyxomes

Le plus fréquemment d'origine appendiculaire, les PMP évoluent lentement et sont presque exclusivement limités à une extension IP. C'est pourquoi l'approche combinée convient bien au traitement de cette pathologie. Auparavant, les patients étaient traités avec chirurgie dite de *debulking* qui donne de bons résultats à court terme mais dont l'évolution est invariablement la récurrence. Plusieurs chirurgies sont donc nécessaires et à chaque fois la résection complète est de moins en moins facile à obtenir. Avec cette approche, la survie médiane varie de 5 à 10 ans selon le sous type histologique [112] mais très peu de patients sont guéris. L'association de chirurgie de cytoréduction, impliquant des péritonectomies plutôt qu'un *debulking*, et de CHIP permet d'obtenir un taux de survie de 70% à 20 ans ce qui fait suggérer à plusieurs que



cette approche devrait être considérée comme le standard pour le traitement des PMP [113, 114].

C'est principalement la MMC et le cisplatine qui sont utilisées comme agents lors des CHIP pour traiter les PMP. Élias *et al.* ont utilisé l'approche combinée pour traiter 51 patients atteints de PMP [115]. Chez vingt de ces patients, l'OX était l'agent utilisé pour la CHIP. Les auteurs rapportent une survie médiane globale de 48 mois, mais la survie spécifique aux patients traités avec l'OX ne fut pas rapportée. Sidéris *et al.* ont récemment rapporté leur expérience dans le traitement des PMP par approche combinée incluant 10 patients traités avec l'OX et leurs résultats sont similaires [94].

### 8.9.3. Primaire colorectal

Un grand nombre de publications à propos du traitement des CP d'origine colorectale par association de chirurgie de cytoréduction et de CIP est disponible, témoignant de l'intérêt porté à cette approche. La première publication sur le sujet remonte à 1996 alors que Sugarbaker *et al.* ont rapporté l'utilisation de 5-FU et mitomycine C administrés par CIPPI suite à une chirurgie de cytoréduction chez 64 patients atteints de CP d'origine colorectale [116]. Dans cette étude non contrôlée les auteurs rapportaient une survie médiane de 11,9 mois et concluaient que la présence d'implants tumoraux de plus de 5 cm, l'incapacité d'effectuer une cytoréduction complète et l'histologie mucineuse du primaire avaient tous un effet défavorable sur le pronostic.

En 2004, Glehen *et al.* ont révisé la littérature mondiale concernant l'utilisation de la CIP pour le traitement des CP d'origine colorectale [117]. Les auteurs concluaient en une survie médiane de 19,2 mois pour les patients traités avec CHIP, ce qui à l'époque était nettement supérieur aux contrôles historiques. Ensuite, une revue systématique de la littérature sur le sujet publiée

en 2006 par Yan *et al.* rapportait 14 études, dont 12 impliquant une CHIP [59]. Les auteurs de cette revue systématique soulignent que plusieurs études de phase II ont démontré une amélioration de la survie chez les patients atteints de CP d'origine colorectale lorsque comparé aux contrôles historiques traités avec chimiothérapie systémique. Plus récemment, une méta-analyse sur le sujet recensait 47 études, dont 41 faisant usage de CHIP [118]. Encore là, un bénéfice en terme de survie favorisant les patients traités avec l'approche combinée fut rapporté.

La seule étude prospective et randomisée complétée à propos de l'utilisation de l'approche combinée fut publiée en 2003 par Verwaal *et al.* des Pays-Bas [103]. Cette étude a randomisé 105 patients atteints de CP isolée de la façon suivante :

- Groupe standard : traitement systémique seul avec 5-FU et LV (n : 51)
- Groupe expérimental : chirurgie de cytoréduction et CHIP avec MMC à 40°C suivi de traitement systémique avec 5-FU et LV (n : 54)

La survie médiane pour les patients du groupe standard était de 12,6 mois comparée à 22,4 mois pour les patients du groupe expérimental (p 0,032). Un taux de mortalité de 8% et un taux de fistule digestive de 15% furent notés pour le groupe expérimental. En 2008, le même groupe publia une mise à jour sur le suivi à long terme (8 ans) des patients inclus dans l'étude [119]. Les patients ayant bénéficié de la CHIP ont présenté une survie médiane de 35,4 mois lorsque la cytoréduction était complète et de 8,4 mois seulement lorsque la cytoréduction était incomplète. La survie à 6 ans était de près de 20% pour les patients traités avec CHIP et de 5% pour les patients traités avec chimiothérapie systémique seule.

À la lumière de ces études, un consensus international d'experts a recommandé la prise en charge des CP d'origine colorectale par l'association de chirurgie de cytoréduction à une CHIP à base de MMC ou d'OX [81]. Cependant, l'absence de comparaison directe entre le traitement systémique moderne (incluant l'OX, l'irinotecan et les agents biologiques tel le bevacizumab) et l'approche combinant chirurgie de cytoréduction à la CHIP pour le traitement des CP d'origine colorectale demeure source de critique face à cette approche novatrice et freine son adoption unanime.

#### *8.9.4. Autres indications d'utiliser l'approche combinée*

Certains chercheurs, à commencer par Sugarbaker [18], considèrent que l'approche combinée devrait voir ses indications élargies, surtout pour les patients à haut risque de récurrence locale (e.g. carcinomes traversant la paroi colique ou perforation de la tumeur primaire) [120]. Les CP d'origine ovarienne sont traitées par l'approche combinée depuis plusieurs années avec de résultats variables dépendant du moment dans l'évolution de la maladie où la CHIP est effectuée mais cette approche ne représente actuellement pas le traitement standard [121]. L'utilisation de l'approche combinée pour le traitement des CP d'origine gastrique fut rapportée principalement par des groupes japonais avec une survie pouvant dépasser 1 an lorsque la chirurgie de cytoréduction est complète [122].

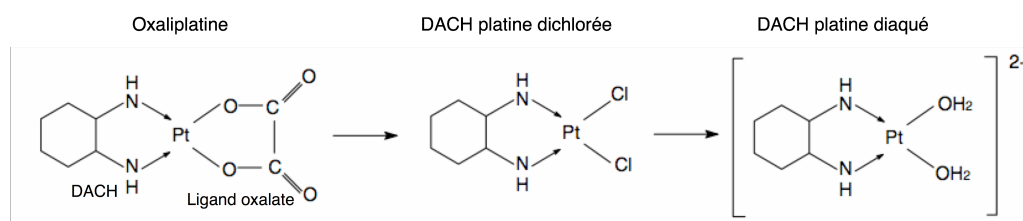
### **8.10. L'OXALIPLATINE**

#### *8.10.1. Description de la molécule et pharmacocinétique*

L'oxaliplatine (Eloxatin®), fut initialement décrite vers la fin des années 1970 [123]. La structure moléculaire de l'OX (1R, 2R-diaminocyclohexane oxalatoplatinum (II)) consiste d'un atome central de platine entouré d'un groupe 1,2 diaminocyclohexane (DACH) et d'un ligand oxalate bidentelé

(Figure 3) [124] lui conférant un poids moléculaire de 397.3 kilo daltons. L'OX, est en fait un pro-médicament, est activée par hydrolyse non enzymatique qui a pour effet de déplacer le groupement oxalate pour le remplacer par des molécules d'eau ou de chlore (Figure 3).

FIGURE 3 : Structure moléculaire de l'oxaliplatine et de ses dérivés. Tiré de [125].



DACH, diaminocyclohexane. Non illustré: DACH platine *monochlorée*.

Cette conversion crée des composés platines monochlorés, dichlorés ou diaqués qui sont hautement réactifs avec plusieurs composantes intracellulaires (groupes aminés, ADN, etc.) essentielles au bon fonctionnement des cellules. L'OX et ses composés dérivés se lient rapidement à l'albumine dans le compartiment intravasculaire et le volume de distribution de la fraction libre rapporté est hautement variable selon les études, mais se situe autour de 440 L chez l'humain. Des études *in vitro* et *in vivo* ont démontré l'absence de métabolisme de l'OX par le cytochrome P450 [124]. Son excrétion se fait principalement par clairance rénale et une augmentation de l'exposition à l'OX

fut documentée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée sans pour autant entraîner une détérioration de la fonction rénale [126]. Une absorption substantielle et irréversible des dérivés platine a lieu au niveau des érythrocytes [127]. Ceci entraîne une accumulation dans les globules rouges dont la durée dépend du taux de renouvellement des érythrocytes.

#### *8.10.2. Pharmacodynamique*

Bien que le mécanisme d'action de l'OX demeure incomplètement compris, il semble que son effet cytotoxique relève principalement d'une inhibition de la synthèse de l'ADN. Même si l'OX fait partie de la classe des agents alkylants, son mécanisme d'action n'implique pas l'ajout de groupes alkyles à l'ADN mais y est assez similaire pour être classé ainsi. Les composés platines créés par la biotransformation non-enzymatique de l'OX forment des adduits d'ADN qui modifient la structure tridimensionnelle de l'ADN. Il est bien établi que ce type de liaison et la déformation de l'ADN qui en résulte inhibent la synthèse normale de l'ADN et les processus de réparation de l'ADN et peuvent mener à l'apoptose [128]. Les adduits d'ADN sont formés préférentiellement avec les bases guanines et adénines formant ainsi une liaison intra-brin. La formation de liens inter-brins et de liens entre une base et une biomolécule (e.g. protéine) est aussi possible mais plus rare [129]. Le type et l'emplacement de ces liaisons sont semblables à celles formées par la cisplatine, mais le ligand DACH de l'OX est plus volumineux et plus hydrophobe que les ligands diamines de la cisplatine causant ainsi une déformation plus marquée des brins d'ADN touchés. Ceci expliquerait, du moins en partie, la plus grande cytotoxicité de l'OX [126]. En plus des adduits d'ADN, certaines études ont suggéré que les composés platine interfèrent avec l'ARN et les protéines intracellulaires et que cela contribuerait aussi aux propriétés anti tumorales de l'OX [125].

### 8.10.3. *Indications et bénéfices potentiels*

Développée dans le but de minimiser les effets toxiques rénaux et gastro-intestinaux fréquemment observés lors de l'utilisation de la cisplatine, l'OX fut approuvée par l'Union Européenne pour utilisation thérapeutique chez les humains en 1999. Au début des années 2000, quatre études indépendantes de phase III ont démontré que l'OX est efficace dans le traitement du cancer colorectal métastatique lorsque combiné avec le 5-FU et le LV [130-133]. Plus récemment, deux études randomisées ont démontré un bénéfice en terme de survie sans maladie pour des patients traités de façon adjuvante lorsque l'OX est ajoutée au mêmes agents (5-FU et LV) [134, 135]. L'OX fut conséquemment approuvée par la *Food and Drug Administration* aux États-Unis pour le traitement des cancers colorectaux métastatiques en 2002 et pour le traitement adjuvant des cancers colorectaux en 2004 [136].

L'OX a démontré une efficacité anti tumorale lors de nombreuses études expérimentales *in vitro* et *in vivo* [126]. Le spectre d'activité de l'OX diffère de celui des autres agents à base de platine et a démontré une efficacité dans le traitement de cancers ayant une résistance acquise (e.g. ovaire) ou intrinsèque (e.g. colon, prostate) à la cisplatine [137]. L'OX démontre un effet additif ou même synergique avec le 5-FU, le LV, la gemcitabine et l'irinotecan [138]. L'effet synergique décrit lors de son association avec le LV et le 5-FU dans le traitement du cancer colorectal est possiblement secondaire à une inhibition de la thymidylate synthétase causée par l'OX [138].

### 8.10.4. *Effets secondaires de l'oxaliplatine*

Selon la monographie du produit, lors des essais cliniques sur le traitement du cancer colorectal les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients recevant l'OX furent : les neuropathies périphériques,

la fatigue, la thrombopénie et l'anémie, les nausées, vomissements et diarrhées, la stomatite et une élévation des enzymes hépatiques. Il semble que les effets indésirables gastro-intestinaux et hématologiques du 5-FU et de l'OX soient additifs. Aucune néphrotoxicité n'a été rapportée [139].

Le profil des neuropathies causées par l'OX diffère de ceux des autres agents dérivés de platine. Dans le cas de l'OX, les neuropathies prennent la forme de dysesthésies inconfortables au niveau des pieds et des mains qui sont exacerbées par le contact du froid et surviennent habituellement vers la fin de la perfusion de deux heures. Les symptômes peuvent aussi atteindre les régions péri-orales, linguales et pharyngolaryngées. Dans près de 75% des cas une réduction de la dose peut être nécessaire. Dans 65 % des cas la présentation est aiguë alors qu'elle persiste plus de trois mois chez 43% des patients atteints [140]. Près de 10% des patients continuent d'avoir ces neuropathies deux ans après la fin de leurs traitements [141]. C'est la chélation du calcium intracellulaire par les résidus oxalates créant ainsi une interférence avec certains canaux ioniques qui serait la cause de cette atteinte. Plusieurs approches préventives sont à l'étude pour résoudre ce problème qui est actuellement traité par perfusion de calcium et magnésium [142].

Pour les patients traités par CHIP à l'OX ce sont surtout les toxicités hématologiques qui sont problématiques. Des neutropénies habituellement légères et transitoires et des thrombopénies sont fréquemment rapportées [105]. Une perturbation du bilan hépatique est fréquente. Enfin, deux groupes ont rapporté des cas de saignements massifs post opératoire nécessitant un retour en chirurgie [105, 143] et la séquestration intra érythrocytaire des dérivés de l'OX à été mis en cause pour tenter d'expliquer ce phénomène.

#### 8.10.5. *Utilisation clinique de l'oxaliplatine lors de CHIP*

Tel que mentionné précédemment, plusieurs groupes à travers le monde utilisent déjà l'OX dans le contexte de la CHIP. C'est principalement grâce aux travaux du groupe de Élias que l'utilisation de l'OX en CHIP s'est développée. En 2002 ce groupe a utilisé l'OX dans le contexte de CHIP chez 20 patients atteints de CP principalement secondaires à des cancers colorectaux et à des pseudomyxomes [144]. Dans cette étude de phase I, une dose de 460mg/m<sup>2</sup> administrée par voie IP à une température de 42 à 44°C fut démontrée comme sécuritaire tout en permettant d'obtenir des concentrations tissulaires élevées. Conséquemment, cette dose est celle utilisée dans la majorité des protocoles de CHIP avec OX. Par la suite, d'autres études de phase I [143-145] et de phase II [1] ainsi que des études rétrospectives [12] et des articles de revue sur le sujet [146] furent publiées. Ceci a graduellement implanté l'utilisation de l'OX en CHIP pour le traitement des CP d'origine colorectale et appendiculaire vu les résultats encourageants obtenus.

Récemment, Élias *et al.* présentaient une étude rétrospective à propos du traitement des CP d'origine colorectale [60]. Quarante-huit patients traités par une combinaison de chirurgie de cytoréduction et de CHIP à l'OX suivi de chimiothérapie systémique furent comparés à 48 patients traités par chimiothérapie systémique seule. Selon cette étude, un net bénéfice en terme de survie à 5 ans (13% vs. 51%) et de survie médiane (23.9 mois vs. 62.7 mois) favorise les patients traités avec l'approche combinée.

Dans le cas des pseudomyxomes, une étude récente publiée par Sidéris *et al.* de l'Université de Montréal démontre l'utilité de l'OX pour le traitement de cette pathologie. [94]. Chez 10 patients ayant subi une CHIP à l'OX (460mg/m<sup>2</sup> à 43°C) suite à une chirurgie de cytoréduction, la survie estimée à 5 ans est de 60%.



#### 8.10.6. *Données expérimentales supportant l'utilisation de l'oxaliplatine dans la CHIP*

Depuis l'introduction de l'approche combinée, les CHIP ont surtout été effectuées avec la cisplatine ou la MMC [145]. Cependant, ces deux agents sont peu efficaces dans le traitement des cancers colorectaux ou des adénocarcinomes de l'appendice alors que ces deux pathologies sont les primaires qui causent le plus fréquemment une CP. Le 5-FU est un agent efficace contre les cancers colorectaux, mais puisque son mode d'action est dépendant de la phase de réplication cellulaire et que ses effets ne sont pas potentialisés par l'hyperthermie, cette molécule ne convient pas bien à la CHIP. De plus en plus, l'OX s'installe comme molécule de choix pour la CHIP. Dans une révision récente de la littérature Cao *et al.* ont recueilli 47 articles traitant de l'approche combinée face aux cancers colorectaux [118]. Dans cette méta-analyse, on peut noter que 10 études différentes, publiées par six groupes de chercheurs différents, rapportent l'utilisation de l'OX en CHIP entre 1998 et 2008.

Cet intérêt pour l'OX dans le contexte de la CHIP s'explique par plusieurs facteurs. Premièrement, un bénéfice de survie sans maladie à 5 ans fut démontré pour les patients atteints de cancer colorectal traités en adjuvant avec l'OX en plus du 5-FU et du LV. Ceci témoigne de l'efficacité de cette molécule contre le cancer colorectal [147]. Ensuite, l'expérimentation *in vitro* et sur modèle animal suggère que l'OX a des propriétés propices à son utilisation lors des CHIP.

En 1997 Rietbroek *et al.* ont publié les résultats d'une étude démontrant que l'hyperthermie augmente la cytotoxicité et la formation d'adduits d'ADN sur des cellules tumorales *in vitro* [148]. Dans cette expérimentation, des cellules humaines d'une lignée tumorale furent exposées à l'OX et incubées

pendant une heure à soit 37, 41 ou 43 °C. Un contrôle fut effectué avec des cellules de la même lignée, mais exposées à la cisplatine. La cytotoxicité de l'OX, mesurée par la concentration nécessaire pour causer une mort de 99% des cellules, fut potentialisée par un ratio de 2,0 à 41°C lorsque comparé à 37°C. Les auteurs ont mesuré une augmentation, par un ratio de 1,8, de la quantité d'adduit d'ADN à 43°C lorsque comparé à 37°C.

L'administration IP d'OX dans un perfusât de dextrose 5% fut comparée à son administration intraveineuse chez le rat par Pestieau *et al.* [149]. Dans la première partie de leur expérimentation, les auteurs ont comparé trois groupes de cinq rats auxquels ils ont administré, en normothermie, l'OX par voie intraveineuse (5mg/kg : groupe 1) ou par voie IP (5mg/kg : groupe 2 et 25mg/kg : groupe 3). La concentration d'OX dans le sang et dans le perfusât de la cavité péritonéale fut mesurée à intervalle régulier pendant 90 minutes post dose. À doses équivalentes (5mg/kg) la concentration IP d'OX était nettement supérieure lorsque administrée en IP (comparé à intraveineuse) tout en démontrant une plus faible concentration sanguine. Cela suggère une meilleure exposition des tissus de la cavité péritonéale et une diminution de l'exposition systémique à l'OX lorsque celle-ci est administrée en IP. Dans la deuxième partie de leur expérimentation, l'OX fut administrée en IP à deux groupes de cinq rats à différentes températures (35 à 37°C : groupe 1 et 40 à 42°C : groupe 2). La concentration d'OX dans la cavité péritonéale fut mesurée à intervalle régulier pendant 90 minutes post dose. Ensuite les rats furent sacrifiés et différents échantillons de tissus furent prélevés (cœur, adénopathies mésentériques, reins, foie, estomac et colon). Aucune différence dans la concentration d'OX dans la cavité péritonéale ne fut observée. Une augmentation non significative de la concentration d'OX fut mesurée dans les échantillons de cœur, de foie, d'estomac et de colon. Aucune mesure de la concentration d'OX dans le péritoine ne fut effectuée.

Ensuite, il fut démontré par Hribaschek *et al.* [150] que l'OX a un effet antitumoral lorsque administrée par voie IP chez le rat. Dans cette expérience, les auteurs ont administré  $60\text{mg/m}^2$  d'OX par voie IP en normothermie chez des rats auxquels on avait préalablement implanté des cellules tumorales dans la cavité péritonéale. L'OX s'est montrée capable de:

- Ralentir la croissance tumorale lorsque administrée 5 minutes après l'implantation des cellules tumorales;
- Diminuer la dissémination des implants tumoraux lorsque administrée à 5, 10 et 15 jours post implantation des cellules tumorales;
- Limiter l'ascite, sans toutefois causer une diminution de la taille des implants tumoraux, lorsque administrée à 15, 20 et 25 jours post implantation des cellules tumorales.

Ensemble, ces études supportent l'utilisation de l'OX en CHIP. Cependant, plusieurs aspects de la pharmacocinétique de l'OX et les effets de la température sur celle-ci demeurent non étudiés. Certainement des études additionnelles sont souhaitables.

SECTION 2

MANUSCRIT DE L'ARTICLE

## 9. MANUSCRIT

### 9.1. BRÈVE DESCRIPTION DU TRAVAIL

Il s'agit d'un travail original effectué dans les laboratoires du centre de recherche de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont. L'auteur du présent mémoire a participé à toutes les étapes de l'expérimentation, depuis la mise au point du modèle, jusqu'à l'expérimentation comme tel.

Le modèle a été élaboré chez le rat, pour des raisons économiques mais aussi à cause de la grande résistance de ce modèle aux conditions expérimentales que nous avons choisi.

Les dosages de l'OX ont été effectués en collaboration avec le laboratoire du Dr Vincent Pichette.

Une subvention sans restriction fut obtenue de la compagnie Sanofi-Aventis Canada Inc.

### 9.2. PLAN DES PRÉSENTATIONS ET PUBLICATIONS

Le manuscrit intégré à ce mémoire a été soumis pour publication dans le prestigieux journal chirurgical *Annals of Surgery*.

Ce travail a été présenté en partie aux Journées Chirurgicales de l'Université de Montréal 2008 et au 6th Workshop on Peritoneal Surface Malignancy de Lyon en 2008. Nous prévoyons présenter le produit final de ce travail à la Society of Surgical Oncology en 2010.

### **9.3. L'ARTICLE**

#### *9.3.1. Contribution des auteurs*

##### Nelson Piché

Développement du modèle animal, manipulation de laboratoire, compilation des données, analyse des données, rédaction de l'article et soumission du manuscrit

##### François Leblond

Dosage des échantillons par HPLC, compilation des données, analyses statistiques

##### Lucas Sidéris

Révision critique de l'article et co-supervision de l'étude

##### Vincent Pichette

Révision critique de l'article

##### Pierre Drolet

Révision critique de l'article, analyse statistique

##### Andrew Mitchell

Révision critique de l'article

##### Louis-P. Fortier

Révision critique de l'article, support technique

##### Pierre Dubé

Supervision de l'ensemble de l'étude, analyse des données et correction du manuscrit

**RATIONALE FOR HEATING OXALIPLATIN FOR THE  
INTRAPERITONEAL TREATMENT OF PERITONEAL  
CARCINOMATOSIS**

Nelson Piché, MD, François A Leblond, PhD, Lucas Sidéris, MD, Vincent Pichette, MD, Pierre Drolet, MD, Louis-Philippe Fortier, MD, Andrew Mitchell, MD and Pierre Dubé, MD.

Maisonneuve-Rosemont Research Center, Maisonneuve-Rosemont Hospital,  
University of Montreal, Montreal QC, Canada

**Corresponding author:**

Pierre Dubé, MD  
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

## ABSTRACT

**Background:** Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) using oxaliplatin (OX) is currently used to treat peritoneal carcinomatosis. Intravenous oxaliplatin is known to be effective against colorectal cancer which has led to its use for HIPEC. However, this practice has yet to be supported by preclinical studies. We used a murine model to study the effect of heat on the absorption of intraperitoneal (IP) OX in different compartments.

**Methods:** Under general anesthesia, 35 Sprague-Dawley rats were submitted to 3 different doses of IP OX (460, 920 and 1840 mg/m<sup>2</sup>) at 3 different perfusion temperatures (37, 40 and 43°C) during 25 minutes. At the end of perfusion, samples in different compartments (peritoneum, portal vein and systemic blood) were harvested and the concentrations of OX were measured by high performance liquid chromatography.

**Results:** As the dose of IP OX was increased higher concentrations were observed in every compartment. When the temperature of IP OX was increased, there resulted an increase in the peritoneal concentration of OX (linear regression 0,38; 95% CI: 0,28 – 0,47) and a decrease in the systemic blood (linear regression -1,02; 95% CI: -1,45 – -0,60) and portal blood concentrations (linear regression -1,08; 95% CI -1,70 – -0,47).

**Conclusion:** Intraperitoneal OX leads to a high concentration of drug in peritoneal tissue as well as in portal and systemic blood, proportionate to the dose administered. Furthermore, heat enhances peritoneal tissue concentration of OX while reducing its systemic absorption, perhaps leading to decreased systemic toxicity. These observations support the use of OX during HIPEC. Additional studies are needed to better define the pharmacokinetic profile of IP OX.



**KEYWORDS:** Oxaliplatin, peritoneal carcinomatosis, HIPEC, Sprague-Dawley rat, Cancer, Intra peritoneal chemotherapy, Cancer

## INTRODUCTION

Peritoneal carcinomatosis (PC) is a form of cancer dissemination that involves the surfaces of the peritoneal cavity. Its pathophysiology is multifaceted and still incompletely understood. PC may arise from a variety of tumors but a significant proportion originates from colorectal cancer (CRC) [1].

At the time of diagnosis of CRC nearly 13% of patients have PC. The peritoneal surface represents the only form of disease extension in approximately 3% of cases [2]. Furthermore, 25 to 35 % of recurrent CRC occur in the peritoneal cavity with nearly 15% of these presenting with isolated PC. Isolated PC seems to represent an intermediate step between local and systemic disease. It is considered by several authors to be a special form of PC [3] as cure is possible in selected cases [4].

Over the last two decades, several investigators have addressed the problem of CP by developing treatments combining cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). Verwaal has shown this approach to be superior to systemic treatment alone when dealing with CP from CRC origin [3]. In specialized centers, HIPEC is now routinely used to treat PC. The cytotoxic drugs most widely used in this setting are mitomycin-C (MMC) and oxaliplatin (OX). MMC has been widely studied and most of its properties are well characterized: the maximum tolerated dose is known, as are the effect of heat and the optimal duration of IP perfusion.

In contrast, the properties of OX in this setting are less well established. Ox is a platinum compound that acts as an alkylating agent known to create DNA adducts leading to apoptosis and impaired cell replication. Intravenous administration of OX has shown remarkable success in the treatment of CRC [5, 6]. This has led many surgical teams to use OX intraperitoneally to treat PC

[7]. However, the most favorable modalities of IP administration of OX remain undefined and subsequent phase I [8-10], II [11] and III studies would benefit from such knowledge. It is in this light that HIPEC based on OX is known to be effective but not if it is superior to MMC or if heat improves its efficacy.

While waiting for a phase III trial comparing MMC to OX for HIPEC, indirect support for such an approach should be achieved by preclinical work aimed at studying the impact of heat on the absorption of OX. If it could be shown that hyperthermia enhances tissue concentration of active OX in the peritoneum, this would strongly support the use of OX during HIPEC.

The main objective of this study was to evaluate the effect of heat on the absorption of IP OX and the second objective was to develop a rodent model that could be used in the assessment of various agents administered by IP route during HIPEC.

## **MATERIAL AND METHODS**

### **Study design**

Thirty-five male Sprague-Dawley rats weighing on average 286 g (range: 230-440g) with a mean body surface of 0,039 m<sup>2</sup> (range: 0,031-0,052 m<sup>2</sup>) were used. Each rat was submitted to one dose of OX at one temperature during 25 minutes. As shown in Table 1, five groups were submitted to different experimental conditions. The number of rats per group is not homogenous because a preliminary analysis of the samples demonstrated a greater variability in the rats submitted to higher temperatures. By performing the experiment on a greater number of rats at high temperature, we were able to obtain a better distribution of values and thus have a more accurate evaluation of the effect of heat on absorption of IP OX. Doses of IP OX were: 460, 920 and 1840 mg/m<sup>2</sup>. Temperatures of IP perfusion were: 37, 40, and 43°C. Based on a study by Elias [10], we chose our first dose level of OX at 460mg/m<sup>2</sup> as it is the maximum tolerated dose in humans. Starting at this point, we doubled the dose for subsequent levels to enhance OX detection in tissue samples.

Regarding the temperature of IP perfusion, experimental studies have shown enhancement of OX cytotoxic effects by a ratio of 1.8 when administered at 43°C compared to 37°C [12]. Most groups using OX in the context of HIPEC currently do so at a temperature of 43 °C [13]. In a pilot study using a rat model, we performed IP perfusions at temperatures higher than 43 °C. However, above 44°C, we observed a mortality rate of over 50% and consequently decided not to exceed 43°C.

Approval by our Animal Protection Committee was obtained before beginning the experiment.

### **Surgical procedure and tissue harvesting**

All rats were put under general anesthesia using halothane inhalation anesthesia in a standardized fashion. Two multi-perforated catheters (16 French Levine tubes with extremities connected to standard intravenous lines with injection ports) were then placed in the abdominal cavity via two 5 mm incisions and fixed with watertight purse-string sutures.

To monitor inflow and outflow temperatures, two thermistors probes were fixed inside the catheters and connected to a digital thermometer. Prior to insertion, all circuits were filled with dextrose 5% solution in order to eliminate air from the circuit. One catheter tip was placed in the right sub costal region (inflow) and the other in the left iliac fossa (outflow) to maximize peritoneal exposure to the perfusate. Tips of catheters were coated with gauze to prevent occlusion by intra abdominal contents. To prevent heat loss, the rats layed on a heating mattress kept at 37°C. See Figure 1.

The abdominal cavity was then filled with 15 cc of isothermic dextrose 5% solution and closed circuit fluid circulation was then initiated with a peristaltic pump. The perfusate was heated by having a standardized length of tubing rest in a thermostatic bath. Pump flow was adjusted to enable the total volume of the circuit (tubing 42 cc + peritoneal cavity 15cc) to pass 7 times during the 25-minute perfusion. Once the desired intra abdominal temperature was obtained, OX was administered via an injection port near the inflow catheter. From this point, the perfusion was continued for 25 minutes (t25) under continuous temperature surveillance, which was displayed with one tenth of °C precision by a digital thermometer. Rhythmic massage of the abdomen was applied to favor a uniform distribution of heat and perfusate. At t25, the peristaltic pump was stopped and intra abdominal fluid was evacuated via the injection port. A quick median laparotomy was performed and the peritoneal surfaces were rinsed with 20 cc of D5% solution. One ml of blood was harvested from both

the portal vein (portal blood) and inferior vena cava (systemic blood). These samples were centrifuged for 5 minutes allowing separation of the plasma and cellular elements which were then frozen separately at  $-80^{\circ}\text{C}$ . We harvested  $100\text{mm}^3$  of parietal peritoneum in a standardized fashion. These tissue samples were rapidly frozen at  $-80^{\circ}\text{C}$ . The animals were then sacrificed by cardiectomy. Harvesting of samples was completed in 25 minutes or less.

### **Sample preparation and analysis**

Dosage of OX in collected samples was performed in a blinded fashion using High Performance Liquid Chromatography (HPLC) (Gold System from Beckman). The column used was a Synergi4 $\mu$  RP Hydro-80A 250 x 4, 6 mm (Phenomenex) with a precolumn of C18. The mobile phase was a mixture of A (5mM Heptane sulfonic acid, pH 3,4) and B (90% Methanol) run at 1.0 ml/min according to the following gradient: 0-10 min 0% B; 10-12 min 0-30% B; 12-17 min 30% B; 17-19 min 30-50% B; 19-24 min 50% B; 24-25 min 50-100% B; 25-28 min 100% B; 28-29 min 100-0% B; 29-44 min 0% B. OX content was detected at 255 nm. A standard curve was realized with pure OX mixed with 10% serum protein. Standards were treated as serum samples.

All samples were thawed, kept on ice and analyzed within 2 hours. The plasma samples were clarified by centrifugation at 12000G for 5 minutes and then placed on a Amicon Ultra-4 filtration unit (cut-off 30kDa). The unit was centrifuged at 2800G at  $4^{\circ}\text{C}$  for 2 x 10 minutes. The resulting filtrate was kept on ice until injection on HPLC.

All tissue samples were first suspended in saline (0.9% NaCl) at 20% and treated with a tissue homogenizer for 45 seconds in order to disperse the sample, which was further sonicated 2 x 15 seconds on ice. The resulting homogenate was clarified by centrifugation at 2800G for 10 minutes at  $4^{\circ}\text{C}$ .

The supernatant was filtrated on a Ultrafree CL filtration unit (cut-off 0.22  $\mu\text{m}$ ) and centrifuged at 2800G at 4°C for 20 minutes. The resulting filtrate was placed on a Amicon Ultra-4 filtration unit (cut-off 30kDa) and was centrifuged at 2800G at 4°C for 20 minutes. The final filtrate was kept on ice until injected on HPLC.

Prior to being injected on the HPLC column, all plasma and tissue samples were mixed with a PtDACH buffer (238 mM  $\text{NaHCO}_3$  ; 5mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  at pH 7.4) to get final concentration of 50 mM  $\text{NaHCO}_3$  ; 1.05 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  at pH 7.4 .

### **Statistical analysis**

The various tissue concentrations of OX at the end of the IP perfusion obtained from chromatography were compared using the SPSS v 11.5 software. A one-way ANOVA was used to compare the concentrations associated to the various doses and temperatures for each sample site. If a significant difference was found, it was followed by a Sheffe post-hoc test. A p value < 0.05 was considered significant.

## **RESULTS**

During IP perfusion we did not observe any obstruction of the perfusion system. Variation in perfusate temperature was minimal ( $<1,0^{\circ}\text{C}$ ) once the desired temperature was reached. Three rats died prematurely during the procedure (one in group 5 and two in group 3), and were not analyzed.

### **Dose effect**

The effect of the dose of OX on the various compartments after 25 minutes of perfusion at  $40^{\circ}\text{C}$  is presented in Table 2. We observed a proportional increase in concentration of OX in the systemic and portal serum and in the peritoneal tissue as the dose of OX administered by IP perfusion at  $40^{\circ}\text{C}$  increased as illustrated in figures 2, 3 and 4.

### **Temperature effect**

As shown in Table 3, when temperature increased, the concentration of OX increased in the peritoneal tissue and decreased in both systemic and portal compartments as illustrated in figures 5, 6 and 7.



## DISCUSSION

Intravenous administration of most cytotoxic agents does not result in high concentrations in tumor tissue of patients with PC [14, 15]. The combination of cytoreductive surgery and HIPEC has been proposed as a means to overcome this issue in the treatment of patients with PC [7, 16, 17]. By achieving high concentrations of cytotoxic drugs locally and minimizing systemic absorption, thus limiting potential side effects, HIPEC offers an important pharmacokinetic advantage over systemic treatment.

First of all, this experiment confirms that a rat model for HIPEC is feasible, practical and above all reproducible [18].

This animal study confirms that IP administration of OX leads to a high concentration of drug in the peritoneum, portal vein and systemic blood, directly proportional to the administered dose. This finding is in agreement with the results obtained by others [15]. Dose escalation from 460mg/m<sup>2</sup> up to 1840 mg/m<sup>2</sup> leads to increased tissue absorption without a plateau effect, suggesting that higher doses could lead to more cytotoxic HIPEC. However, the safety of higher doses has not been established in humans.

The most important finding of this study is that heat enhances peritoneal tissue absorption of OX in its active form. Although assumed to be the case by many investigators to our knowledge such an effect has never clearly been demonstrated in the context of IP administration. It is certainly a strong argument supporting the use of OX during HIPEC. Because OX was detected by chromatography in its active form in peritoneal tissue, it can be concluded that OX is active up to 43°C. There is no practical need to investigate higher temperatures, even in humans, as the risk of secondary bowel necrosis is prohibitive above 44°C.

The unexpected finding in this work was that while heat enhances peritoneal tissue absorption of OX, it seems to reduce its systemic absorption at the same time. This is of great interest because it can be presumed that systemic toxicity could be partly prevented by heat. Indeed, it is possible that as the temperature of IP perfusion is increased, higher doses of OX could be used. This last point essentially reinforces the view that current HIPEC protocols are possibly not using the “best” posology for OX. The reasons behind this seemingly paradoxical effect are unclear, but we can hypothesize that heat may affect local microvascularisation, which could lead to reduced venous return and explain in part this observation. Increased intracellular absorption of OX in peritoneal cells could also be involved. More experiments are needed to verify this assumption. Furthermore, harvesting samples only once at the end of the peritoneal perfusion makes it impossible to construct curves that characterize the pharmacokinetics of IP administered OX. It is thus impossible to rule out that heat slows down systemic absorption of OX only initially (as measured at t25) and that subsequently an equivalent quantity of OX is absorbed independently of temperature. If this were proven true, only the direct cytotoxic effect of heat would prove beneficial in the context of HIPEC. As much as the results obtained suggest a significant difference in the various concentrations measured when the temperature or the dose vary, multiple measurements would more adequately reflect drug distribution during and after IP perfusion. However, such serial measurements are difficult to obtain when using a rodent model. Each blood sampling subsequently affects significantly total blood volume and each tissue sample puts the animal at risk of premature death. Another limitation of this study is the small number of samples, which is a frequent issue in animal studies.

Finally, we also noted higher concentrations of OX in the portal serum compared to systemic serum when either the dose or the temperature of the

perfusion was kept constant. This could suggest significant first pass metabolism in the liver. However, this is unlikely since OX is metabolized primarily through non-enzymatic biotransformation and *in vitro* studies indicate that OX is not a substrate for CYP450-mediated metabolism [19].

## **CONCLUSIONS**

This study confirms that hyperthermia potentiates the local absorption of OX when administered via the IP route. Furthermore, heat seems to limit systemic absorption of OX, suggesting it could minimize systemic toxicity. These are strong arguments supporting the use of OX during HIPEC but additional studies are needed to better define the pharmacokinetics profile of IP OX.

We also believe this experimental design, being relatively straightforward and inexpensive, could be profitably used to study the pharmacologic properties of various other novel agents.

**Table 1A:** Experimental groups according to doses and perfusion temperatures. n : number of subjects

	Dose of oxaliplatin		
Temperature	460 mg/m <sup>2</sup>	920 mg/m <sup>2</sup>	1840 mg/m <sup>2</sup>
37°C		Group 1 (n=5)	
40 °C	Group 4 (n=6)	Group 2 (n=7)	Group 5 (N=6)
43 °C		Group 3 (n=13)	

**Table 2A.** Mean oxaliplatin concentration in systemic serum, portal serum and peritoneum when different doses of oxaliplatin were administered at 40°C by intra peritoneal route during 25 minutes. Mean (SD)

<b>Dose administered mg/m<sup>2</sup></b>	<b>Systemic serum µg/ml</b>	<b>Portal serum µg/ml</b>	<b>Peritoneum µg/ml</b>
<b>460 (n=6)</b>	7.5 (2.3)	11.5 (4.4)	2.4 (0.7)
<b>920 (n=7)</b>	17.5 (1.3)	19.7 (2.9)	6.5 (0.3)
<b>1840 (n=5)</b>	41.6 (4.0)	48.0 (9.4)	15.5 (0.6)

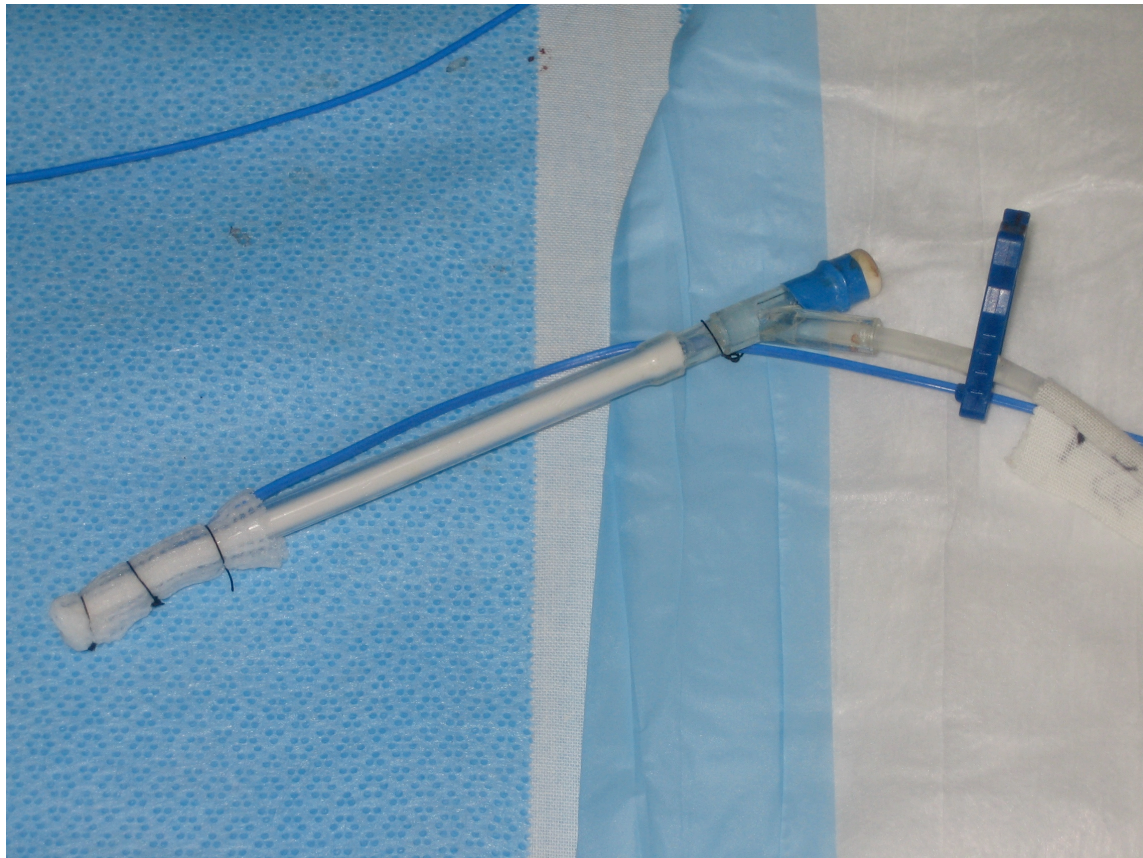
**Table 3A.** Mean oxaliplatin concentration in systemic serum, portal serum and peritoneum when 920 mg/m<sup>2</sup> of oxaliplatin is administered at different temperatures by intra peritoneal route during 25 minutes. Mean (SD)

Temperature of perfusate °C	Systemic serum µg/ml	Portal serum µg/ml	Peritoneum µg/ml
37 (n=5)	22.7 (2.7)	26.0 (1.4)	5.7 (0.4)
40 (n=7)	17.5 (1.3)	19.7 (2.9)	6.5 (0.3)
43 (n=11)	16.2 (2.2)	19.0 (3.4)	7.9 (0.6)

**Figure 1A :** Picture of the experimental setup with details of tubing system.



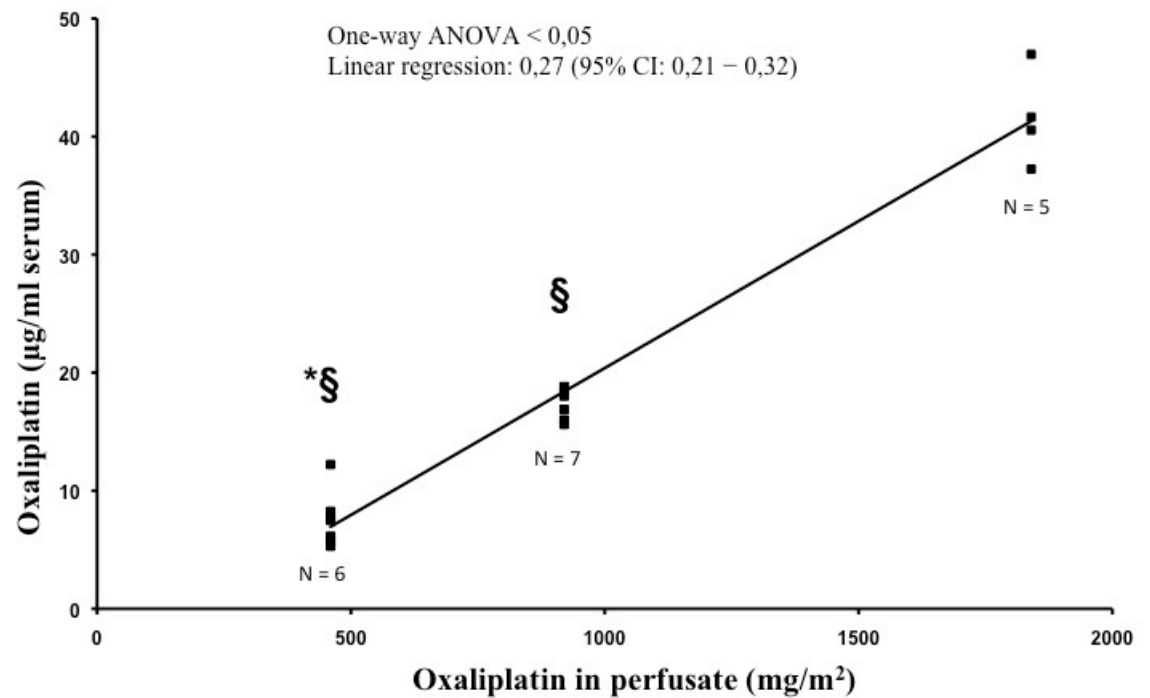




**Figure 2a.** Effect of the dose of oxaliplatin in perfusate on the concentration of oxaliplatin in systemic serum at 40°C.

\* = significant difference from 920mg/m<sup>2</sup> using post-hoc Sheffe test.

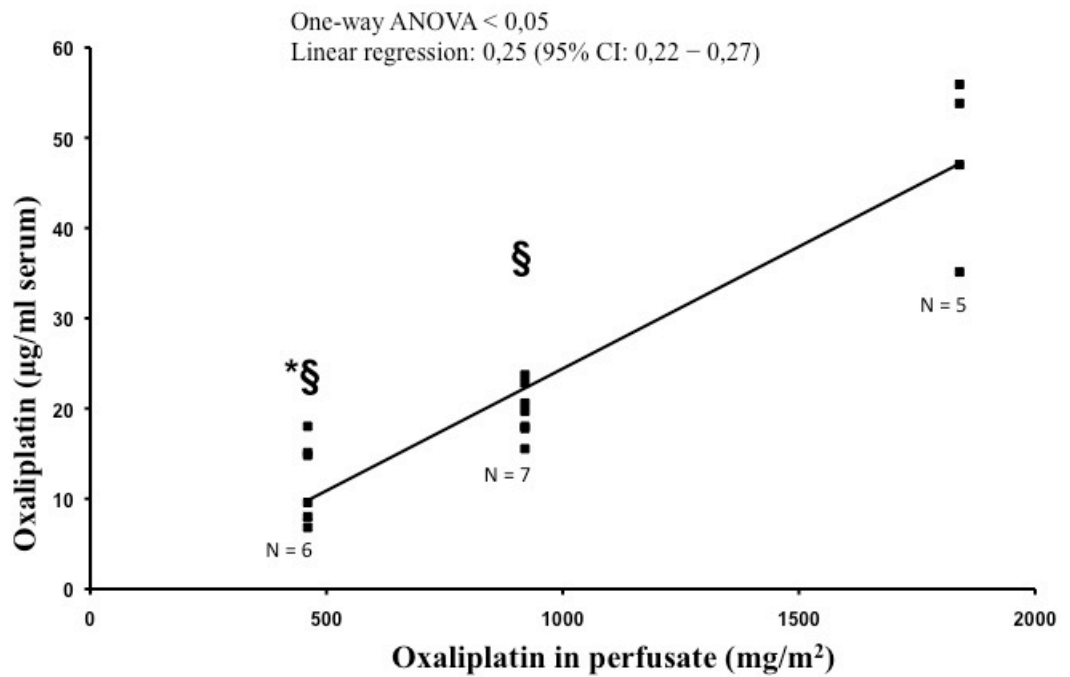
§ = significant difference from 1840mg/m<sup>2</sup> using post-hoc Sheffe test.



**Figure 3A.** Effect of the dose of oxaliplatin in perfusate on the concentration of oxaliplatin in portal serum at 40°C.

\* = significant difference from 920mg/m<sup>2</sup> using post-hoc Sheffe test.

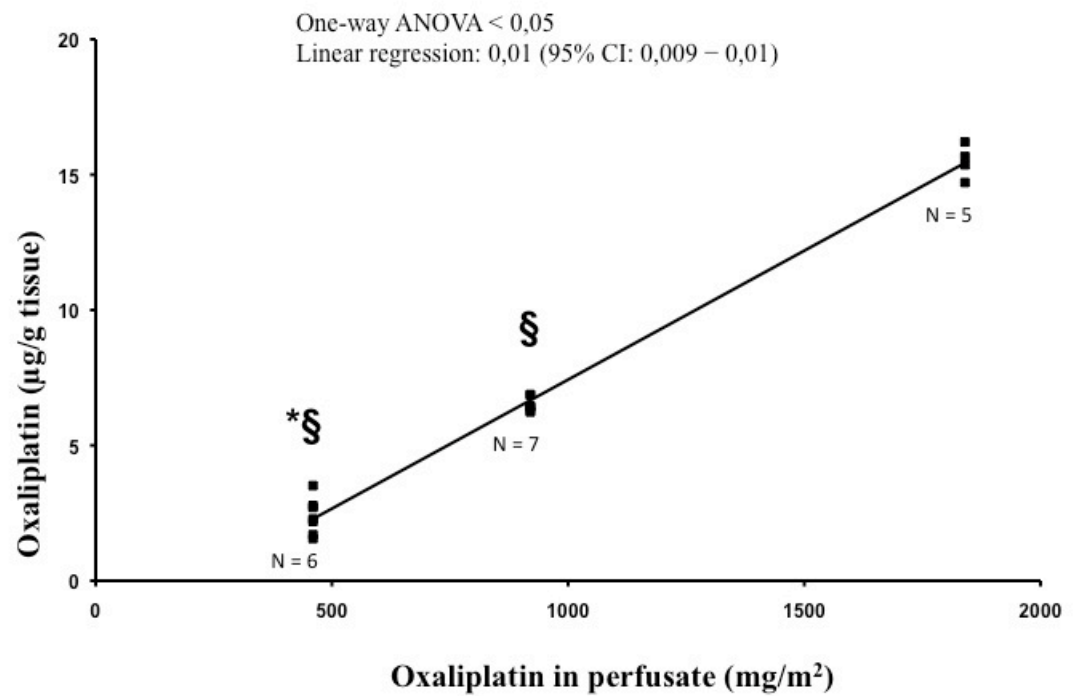
§ = significant difference from 1840mg/m<sup>2</sup> using post-hoc Sheffe test.



**Figure 4A.** Effect of the dose of oxaliplatin in perfusate on the concentration of oxaliplatin in peritoneal tissue at 40°C.

\* = significant difference from 920mg/m<sup>2</sup> using post-hoc Sheffe test.

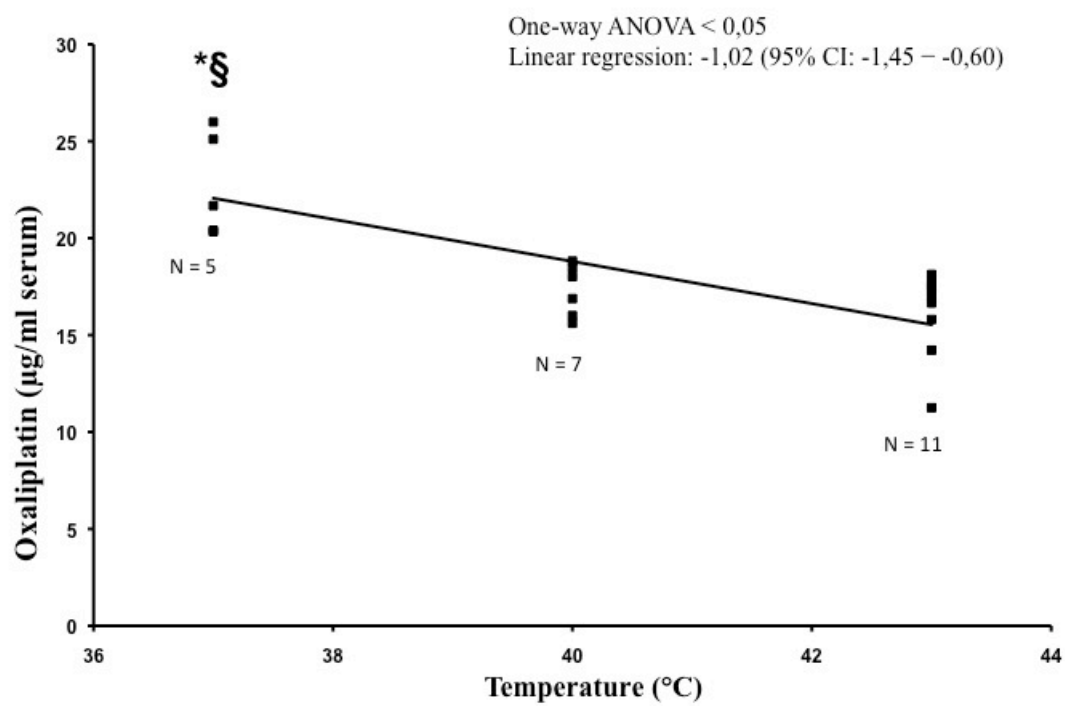
§ = significant difference from 1840mg/m<sup>2</sup> using post-hoc Sheffe test.



**Figure 5A.** Effect of temperature on the concentration of oxaliplatin in systemic serum. Dose of oxaliplatin in perfusate = 920 mg/m<sup>2</sup>.

\* = significant difference from 40°C using post-hoc Sheffe test.

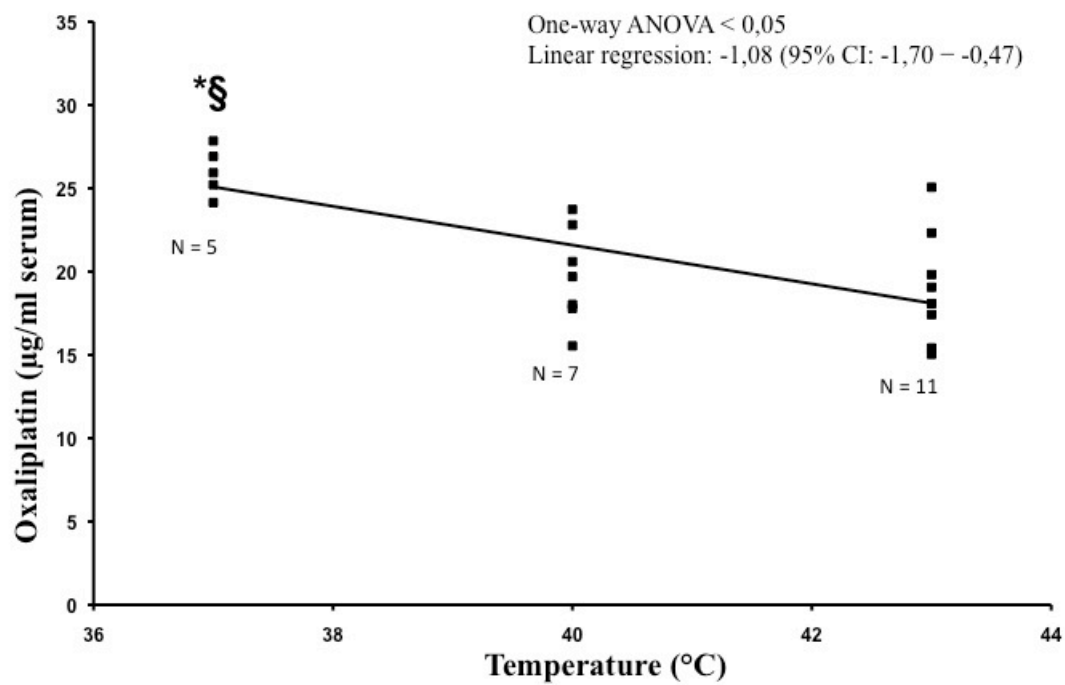
§ = significant difference from 43°C using post-hoc Sheffe test.



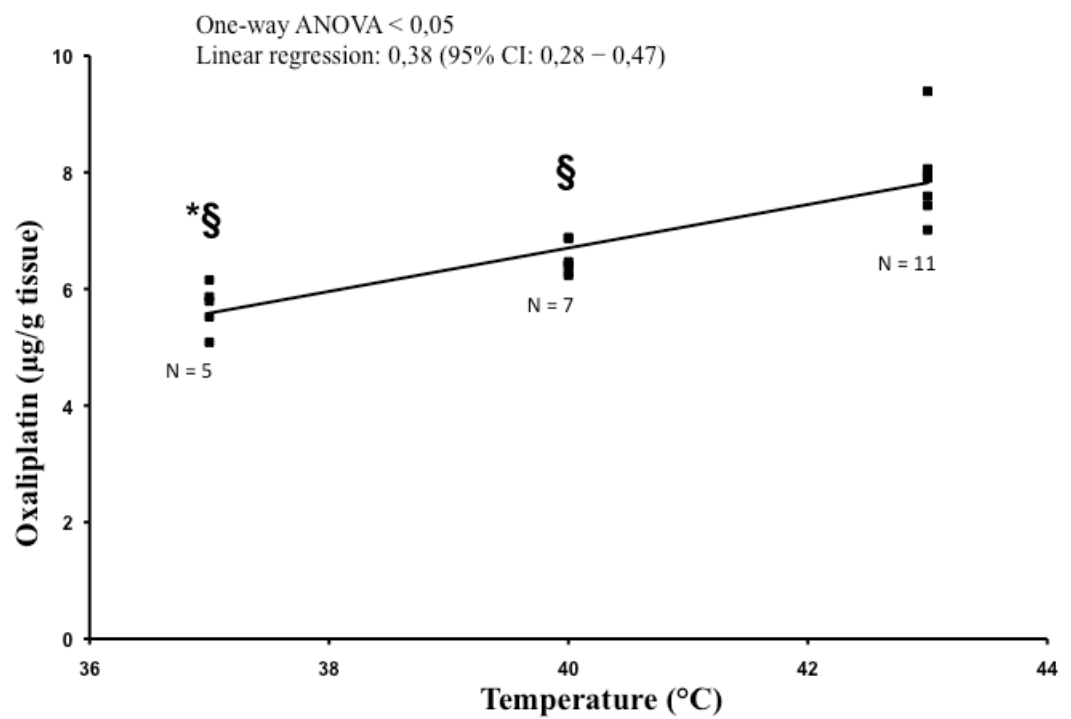
**Figure 6A.** Effect of temperature on the concentration of oxaliplatin in portal serum. Dose of oxaliplatin in perfusate = 920 mg/m<sup>2</sup>.

\* = significant difference from 40°C using post-hoc Sheffe test.

§ = significant difference from 43°C using post-hoc Sheffe test.



**Figure 7A.** Effect of temperature on the concentration of oxaliplatin in peritoneal tissue. Dose of oxaliplatin in perfusate = 920 mg/m<sup>2</sup>.  
 \* = significant difference from 40°C using post-hoc Sheffe test.  
 § = significant difference from 43°C using post-hoc Sheffe test.



## REFERENCES

1. Royal, R.E. and J.F. Pingpank, Jr., *Diagnosis and management of peritoneal carcinomatosis arising from adenocarcinoma of the colon and rectum*. Semin Oncol, 2008. **35**(2): p. 183-91.
2. Jayne, D.G., et al., *Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer*. Br J Surg, 2002. **89**(12): p. 1545-50.
3. Verwaal, V.J., et al., *8-Year Follow-up of Randomized Trial: Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Versus Systemic Chemotherapy in Patients with Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer*. Ann Surg Oncol, 2008.
4. Sugarbaker, P.H., *A curative approach to peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer*. Semin Oncol, 2005. **32**(6 Suppl 9): p. S68-73.
5. Wolpin, B.M. and R.J. Mayer, *Systemic treatment of colorectal cancer*. Gastroenterology, 2008. **134**(5): p. 1296-310.
6. Kelland, L., *The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy*. Nat Rev Cancer, 2007. **7**(8): p. 573-84.
7. Glehen, O., F. Mohamed, and F.N. Gilly, *Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia*. Lancet Oncol, 2004. **5**(4): p. 219-28.
8. Elias, D., et al., *Human pharmacokinetic study of heated intraperitoneal oxaliplatin in increasingly hypotonic solutions after complete resection of peritoneal carcinomatosis*. Oncology, 2002. **63**(4): p. 346-52.
9. Elias, D., et al., *Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin plus irinotecan after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics, tissue distribution and tolerance*. Ann Oncol, 2004. **15**(10): p. 1558-65.
10. Elias, D., et al., *Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution*. Ann Oncol, 2002. **13**(2): p. 267-72.
11. Elias, D., et al., *Efficacy of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin in colorectal peritoneal carcinomatosis. Preliminary results in 24 patients*. Ann Oncol, 2004. **15**(5): p. 781-5.
12. Rietbroek, R.C., et al., *Hyperthermia enhances the cytotoxicity and platinum-DNA adduct formation of lobaplatin and oxaliplatin in cultured SW 1573 cells*. J Cancer Res Clin Oncol, 1997. **123**(1): p. 6-12.
13. Cao, C., et al., *A Systematic Review and Meta-Analysis of Cytoreductive Surgery with Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin*. Ann Surg Oncol, 2009.
14. Bereder, J.-M., et al., *Concepts de base de la chimio-hyperthermie intrapéritonéale*, in *Carcinomes péritonéaux d'origine digestive et*



- primitive, 110e congrès Français de chirurgie*, D. Élias, F.N. Gilly, and O. Glehen, Editors. 2008, Wolters Kluwer France. p. 17-39.
15. Pestieau, S.R., et al., *Pharmacokinetics of intraperitoneal oxaliplatin: experimental studies*. J Surg Oncol, 2001. **76**(2): p. 106-14.
  16. Elias, D., et al., *Traitement chirurgical à visée curatrice des carcinomes péritonéaux*. EMC - Chirurgie, 2004. **1**(1): p. 67-78.
  17. Sugarbaker, P.H., *Building on a consensus*. J Surg Oncol, 2008. **98**(4): p. 215-6.
  18. Bendavid, Y., F.A. Leblond, and P. Dube, *A study of the effect of temperature on the pharmacokinetic profile of raltitrexed administered by intraperitoneal route in the rat*. Med Sci Monit, 2005. **11**(1): p. BR1-5.
  19. Graham, M.A., et al., *Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin: a critical review*. Clin Cancer Res, 2000. **6**(4): p. 1205-18.

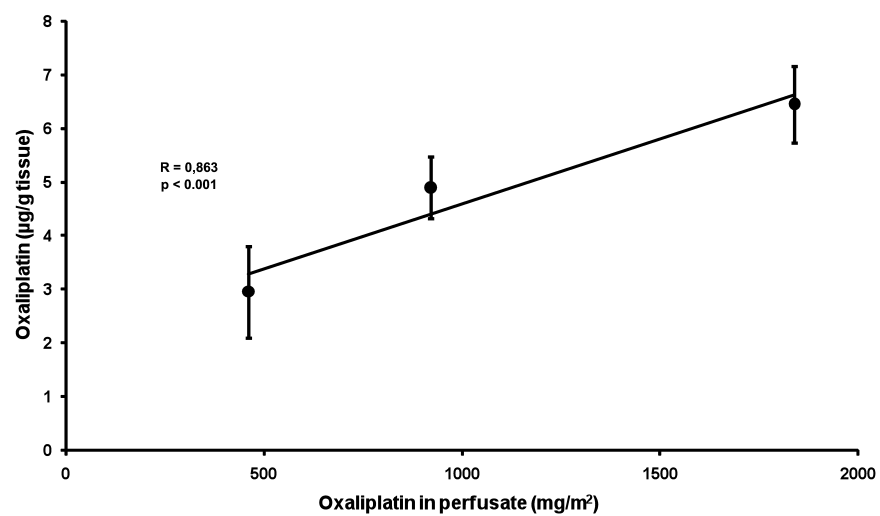
#### ***9.4. RÉSULTATS DE L'EXPÉRIMENTATION NON RAPPORTÉS DANS L'ARTICLE***

En plus de mesurer la concentration d'OX dans le péritoine et dans les compartiments sanguins systémique et porte en fonction de la dose initiale d'OX ou de la température de la perfusion IP tel que rapporté dans l'article, nous avons effectué les mêmes mesures sur des échantillons de tissu mésentérique prélevés suite au sacrifice de l'animal.

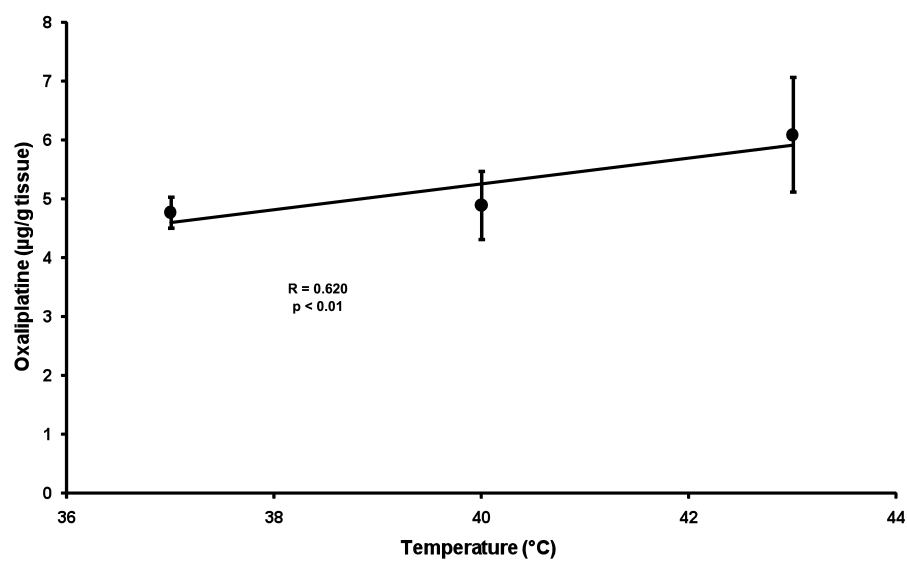
Bien que l'augmentation de la dose initiale d'OX entraîne une augmentation linéaire marquée de la concentration d'OX dans le mésentère, une telle corrélation ne fut pas observée avec l'augmentation de la température. Le coefficient de corrélation pour l'effet de la dose sur la concentration d'OX dans le mésentère est de 0,86 ( $p < 0,001$ ) (Figure 5). Pour ce qui est de l'effet de la température, la corrélation, bien que significative est moindre : 0,62 ( $p < 0,01$ ) (Figure 6).

Nous sommes en mesure d'émettre quelques hypothèses pour expliquer l'effet d'apparence moindre de la température sur la concentration d'OX dans le mésentère alors que cet effet est hautement significatif au niveau du péritoine. Premièrement, le mésentère du rat est très mince et donc, à dose donnée, une saturation précoce des tissus est possible. Ensuite, la difficulté à prélever des échantillons de dimensions semblables d'un spécimen à l'autre vu sa minceur et sa distribution inégale entre les anses intestinales a pu contribuer à introduire une plus grande variabilité dans nos dosages.

**Figure 5 :** Effet de la dose sur la concentration d'oxaliplatine dans le tissu mésentérique. Température = 40°C



**Figure 6.** Effet de la température sur la concentration d'oxaliplatine dans le tissu mésentérique. Dose d'oxaliplatine dans le perfusât = 920 mg/m<sup>2</sup>



### SECTION 3

## **DISCUSSION ET CONCLUSION**

## 10. DISCUSSION

### 10.1. DISCUSSION SUR LA REVUE DE LA LITTÉRATURE

L'utilisation du traitement combiné (TXC) consistant en une chirurgie de cytoréduction avec une CIP est valable dans certaines situations cliniques. Les évidences reposent sur quelques études de phase III [103, 119] et sur de nombreuses études de phases I et II. Malgré sa nature complexe, le traitement combiné est faisable, efficace et sécuritaire dans des milieux ultra-spécialisés [152]. Cependant, une révision détaillée de la littérature expérimentale supportant l'approche combinée tel qu'effectuée en introduction de ce mémoire de maîtrise permet de mettre en évidence plusieurs lacunes.

A la lumière de cette revue de littérature, nous constatons que les études publiées depuis 1989, dont une de phase III publiée par Verwaal *et al.*, nous permettent de conclure que le traitement combiné (cytoréduction chirurgicale et CIP) est supérieur au traitement systémique chez des patients sélectionnés, porteurs d'une CP d'origine colorectale (incluant les PMP) en l'absence de métastases viscérales. En ce qui concerne les CP d'autres origines, les résultats sont moins convaincants. Certaines études non randomisées semblent démontrer une amélioration de la survie chez les patients porteurs de mésothéliomes, mais pour le reste, les résultats des études sont contestables et contestés par plusieurs. Cependant, le grand enthousiasme de certaines équipes (et de certains patients aux prises avec une CP) a abrogé le processus de développement de cette approche. Rapidement, des patients informés des résultats de phase II ont exigé le traitement complet rendant difficile, voir impossible, la randomisation de ces derniers dans des essais cliniques de phase

III, une condition essentielle pour l'adoption unanime et justifiée de cette approche. LA grande étude que tous attendent avec impatience ne sera peut-être jamais complétée pour cette raison. Approuvée en France, cette étude débute lentement et consiste à traiter les patients porteurs d'une CP d'abord par une chirurgie de cytoréduction puis à les randomiser entre la chimiothérapie systémique vs. la CIP (une CHIP dans ce cas-ci) afin de savoir si la CIP est réellement supérieure à la chimiothérapie systémique. Les inquiétudes de la communauté internationale quand aux chances de succès de cette étude sont grandes car jusqu'à maintenant, les patients refusent la randomisation et exigent la CIP.

En matière de prévention de la CP par CIP, quelques petites études sont prometteuses pour les patients porteurs de cancers digestifs à haut risque de récurrence, mais des études de phases III sont nécessaires afin de supporter leur utilisation hors essai clinique. Les 2 secteurs qui méritent certainement des études de phase III sont les patients porteurs de cancer colorectal à haut risque de récurrence péritonéale et les patients porteurs de cancer gastrique avec atteinte de la séreuse.

Pour plusieurs experts dans le domaine [153], le développement du TXC chez des patients aux prises avec une CP passe désormais par le raffinement des modalités entourant son application:

- Sélection des patients
  - La maladie
  - Le patient
  - Place des traitements néo-adjuvants
  - Place de la cytoréduction en 2 temps

- Amélioration de la technique chirurgicale
  - Définition de l'approche chirurgicale optimale (ex : Place de l'approche laparoscopique, indications de stomies, emplacement des drains, etc)
  - Utilisation des nouvelles technologies
- La CIP
  - Choix des agents cytotoxiques
  - Optimisation de la perfusion : « Timing », température et durée idéale de perfusion (Hyperthermie vs normothermie)
  - Technique de CHIP à ventre ouvert vs à ventre fermé
  - Utilisation de traitement adjuvant à la CIP

S'il est une certitude dans ce domaine, c'est la grande hétérogénéité des patients porteurs d'une CP. Les patients sont certes différents mais le caractère biomoléculaire de la maladie l'est encore plus. Nous avons la conviction qu'une partie de la clef du problème réside dans une meilleure compréhension des mécanismes biomoléculaires qui régissent l'apparition et la propagation de la maladie. Cette connaissance permettra très certainement une meilleure sélection des patients car l'objectif de la sélection consiste à identifier des patients porteurs d'une maladie à faible potentiel de dissémination systémique. Malheureusement, à venir jusqu'à maintenant, le seul moyen de savoir si nous avons affaire à un patient porteur d'une CP à faible potentiel de dissémination systémique consiste à offrir au patient le TXC puis à attendre et « espérer » qu'il n'y aura pas de récurrence systémique, la cause de mortalité dans les 2/3 des cas. De plus, une meilleure connaissance biomoléculaire de la maladie nous permettra de tester des stratégies nouvelles qui pourraient devenir des modalités



adjuvantes à la CIP. Par exemple, en inhibant l'expression des CD44 à la surface des cellules cancéreuses, il est possible que l'on contribue à enrayer la propagation de la CP.

Outre cette sélection biomoléculaire, il faut améliorer la sélection des patients. En plus de choisir des candidats en assez bonne condition pour passer à travers un TXC, il faut sélectionner des patients chez qui la cytoréduction complète sera possible. Malheureusement, les moyens diagnostiques sont peu fiables et ce problème est encore plus marqué chez les patients porteurs d'une CP dont l'origine est un cancer à différenciation mucineuse.

Afin d'améliorer les chances de procéder à une chirurgie de cytoréduction complète, la place des traitements néo-adjuvants doit être étudiée. Actuellement, certains patients sont placés sous chimiothérapie systémique « en attendant » le TXC à cause des listes d'attente. Cependant, certains auteurs pensent que cette chimiothérapie néo-adjuvante permet de sélectionner les patients porteurs d'une maladie moins agressive qui pourrait mieux répondre à la CIP. Encore une fois, à notre connaissance, il n'y a aucune étude sur le sujet. Par ailleurs, dans le cas de maladie avec ICP élevé mais lentement progressive tel que les PMP, certaines équipes ont commencé à procéder à la cytoréduction en deux temps. Dans un premier temps, une chirurgie seule permet d'extirper un maximum de maladie. Le patient récupère ensuite pendant quelques mois puis une deuxième intervention est ensuite proposée et le TXC est alors effectué. Il s'agit de travaux effectués dans le cadre d'études de phase II qui sont en cours mais des études de phase III devront être faites.

Même si cela apparaît évident, il n'y a aucune étude pour supporter les différentes étapes de la procédure de cytoréduction. Quelques études de faisabilités ont été faites mais la rationnelle chirurgicale est soutenue, par extension, par des études chirurgicales faites dans un contexte différent.

L'utilisation de drains après le TXC, de même que l'utilisation de stomie n'a jamais été étudiée. Finalement, l'utilisation du matériel couramment utilisé en chirurgie à température corporelle « normale » n'a jamais été étudiée en hyperthermie. Nous ne savons pas si l'utilisation de l'électrocautère, des instruments automatiques, de l'ultra-dissection ni même des sutures est aussi fiable en hyperthermie qu'en conditions dites « normales » d'utilisation.

Les agents cytotoxiques les plus couramment utilisés lors de la CIPPI sont le 5-FU et la MMC. Quand aux agents utilisés lors des CHIP, ce sont principalement la MMC et l'OX, mais aussi plus rarement, l'adriamycine, le cisplatine et l'irinotécan. Outre le choix des agents, certaines molécules sont utilisées en combinaison sur la seule foi d'études de phase I et II. Le 5-FU et la MMC sont utilisés depuis longtemps en normothermie et ont été passablement étudiés chez l'animal. En hyperthermie, la MMC est utilisée depuis plus de 25 ans et des études pré-cliniques ont permis d'optimiser sa posologie et sa durée de perfusion. Les équipes impliquées dans le traitement des patients aux prises avec une CP utilisent soit la MMC, soit l'OX en fonction des habitudes du milieu mais aucune étude n'a comparé les modalités en terme d'efficacité. Cependant, en ce qui concerne l'OX, les données sont moins solides et le développement s'est fait à rebours. Les données expérimentales suggèrent que cet agent a un rôle potentiellement bénéfique à jouer dans le traitement des CP d'origine colorectal par CHIP [148-150]. Cependant, une augmentation de la pénétration tissulaire de l'OX, lorsque administrée en IP en hyperthermie, tel que souvent rapporté lors des études cliniques, n'a pas été documentée. C'est l'objet du travail de recherche exposée dans le présent mémoire.

La température de perfusion fait aussi l'objet de nombreux débats. Bien que l'hyperthermie n'ait jamais démontré une efficacité supérieure à la normothermie en terme de survie et d'intervalle libre de maladie, l'utilisation de

l'hyperthermie semble moins morbide. Encore là, il faudra des études de phase III pour supporter l'utilisation d'une ou l'autre des approches.

La tendance, en matière de CHIP, consiste à utiliser la technique de perfusion à ventre fermé. Le problème est qu'aucune étude n'a été faite pour vérifier les modifications du profil pharmacocinétique qu'entraîne l'augmentation de pression hydrostatique du ventre fermé. Si l'absorption systémique était modifiée de façon significative, la toxicité pourrait aussi être amplifiée. Possiblement pour cette raison, certaines équipes préconisant l'approche à ventre fermé utilisent une dose de 300 mg/m<sup>2</sup> plutôt que 460 mg/m<sup>2</sup> [118].

## ***10.2. DISCUSSION SUR L'EFFET DE LA TEMPÉRATURE SUR L'ABSORPTION DE L'OX***

La chaleur est utilisée dans le traitement du cancer depuis très longtemps et sa potentialisation de l'effet cytotoxique de différentes chimiothérapies est connue depuis plusieurs années [154]. Les travaux de Rietbroek *et al.* ont clairement démontré une telle potentialisation des effets cytotoxiques de l'OX [148]. En 1994, Clark *et al.* ont démontré une augmentation de la pénétration cellulaire du mephalan lorsque des lignées cellulaires tumorales humaines furent soumises à une hyperthermie [155]. Une telle augmentation de la captation d'OX n'est pas documentée. Si, en plus d'augmenter la cytotoxicité de l'OX, la chaleur augmente sa pénétration dans les tissus locaux tels le péritoine et les implants de CP microscopiques résiduels, alors son administration dans le contexte de CHIP est d'autant plus justifiée.

Les résultats de notre expérimentation démontrent une telle potentialisation de la pénétration tissulaire de l'OX par l'hyperthermie. En effet, une concentration moyenne d'OX de 5,7 µg/g (DS 0,4 µg/g ) fut obtenue dans

le tissu péritonéal à 37°C comparativement à 7.9,0 µg/g (DS 0,6 µg/g) à 43°C. Cela représente une augmentation de la pénétration tissulaire par un ratio de 1.39. De plus, ces trouvailles suggèrent que l'OX est une molécule stable à 43°C.

De façon intéressante, les concentrations d'OX dans les compartiments sanguins systémique et porte n'ont pas démontré d'augmentation sous l'effet de la chaleur. En fait, une tendance vers une diminution des concentrations finales fut observé pour ces deux compartiments : corrélation -0.75 pour le compartiment systémique ( $p < 0,01$ ) et -0.66 pour le compartiment porte ( $p < 0,01$ ). Ces résultats suggèrent une diminution de l'exposition à l'OX pour le tissu extrapéritoneal. Une explication potentielle de cette trouvaille aurait pu être l'augmentation, par la température, de la biotransformation non enzymatique de l'OX. Cependant, le dosage par HPLC détecte la composante DACH de la molécule d'OX. Le ligand DACH est fixe et demeure avec l'atome de platine lors de la biotransformation de l'OX [156], ce qui fait en sorte que la biotransformation n'affecte pas nos dosages par HPLC. La possibilité d'un métabolisme de premier passage est aussi exclue, tel que décrit dans l'article. Un effet local de l'hyperthermie causant une vasoconstriction sélective des réseaux vasculo-lymphatiques pourrait être en cause. Une autre hypothèse est celle de l'augmentation de la pénétration dans les érythrocytes. Ce phénomène, décrit lors de l'administration intraveineuse d'OX [125], pourrait expliquer en partie cette observation.

### *10.3. DISCUSSION SUR L'UTILITÉ DU MODÈLE RODENT*

Le modèle animal utilisé pour mener la présente expérimentation est en fait une mise au point d'un modèle qui avait été utilisé dans le passé au Laboratoire de Recherche et d'Enseignement Chirurgical du Centre de Recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont [151]. Plusieurs modifications, perçues comme bénéfiques furent apportées au modèle. L'utilisation de deux sondes à thermomètre (plutôt qu'une dans le modèle initial), une à l'entrée du perfusât dans la cavité abdominale et l'autre à la sortie, et une mesure digitale de la température au dixième de °C près nous a certainement permis d'obtenir une mesure plus fiable de la température intrapéritonéale et ainsi de minimiser les fluctuations. La création de deux incisions abdominales (plutôt que trois dans le modèle initial) a permis de diminuer la durée des manipulations et de minimiser les pertes de chaleur et de fluide. L'utilisation d'une pompe péristaltique plus précise nous a permis de fixer le débit de perfusion de façon à ce que l'ensemble du perfusât circule un total de précisément 7 fois pendant la perfusion de 25 minutes minimisant ainsi les pertes de chaleur. Ensemble, ces éléments nous ont permis une mesure plus précise des dosages et représentent plus fidèlement ce qui est réalisé chez l'humain. De plus le taux de décès des animaux fut minimisé (3 animaux sur 35 sont décédés prématurément) permettant ainsi de compléter l'expérimentation avec un nombre limité de spécimens.

Dans l'ensemble, l'utilisation de ce modèle animal fut simple et les résultats obtenus confirment que le taux de détection de l'OX tel qu'effectuée par HPLC convient à une telle expérimentation. Les coûts associés à cette

expérimentation furent minimales. Les manipulations sont assez simples pour être enseignées rapidement permettant ainsi éventuellement l'exécution d'une expérimentation semblable par des techniciens.

Pour améliorer d'avantage le modèle, un enregistrement digital des températures en branchant les sondes à thermomètres sur une console d'ordinateur, tel qu'effectué chez l'humain, serait facile à faire et permettrait de doser la concentration de l'agent étudié, OX ou autre, dans les tissus en fonction d'une moyenne de température pour la durée de la perfusion. Cela permettrait aussi de documenter précisément les fluctuations de températures, estimées à moins de 1°C pour chacune des perfusions lors de l'expérimentation actuelle, et ainsi de vérifier l'effet d'une telle variation sur les dosages. Ensuite, l'utilisation d'une technique à abdomen ouvert, tel qu'habituellement fait chez l'humain, sera envisageable encore une fois pour tenter de minimiser les différences entre le modèle rodent et la technique humaine. De plus, les manipulations furent effectuées sur une période de plusieurs mois vu la difficulté d'obtenir suffisamment d'OX pour compléter l'expérimentation d'un seul coup. Les résultats de la présente étude démontrant la validité du modèle, il serait souhaitable d'établir un partenariat avec l'industrie pharmaceutique pour l'obtention des doses nécessaires de l'agent étudié dans le futur pour compléter les manipulations sur une période de temps plus courte évitant ainsi des délais et des coûts financiers.

## 11. CONCLUSIONS

### *11.1. ÇE QUE NOUS SAVONS*

- Le TXC est faisable et sécuritaire dans des mains expertes.
- Le TXC améliore la survie des patients lorsque comparé au traitement systémique chez des patients porteurs d'une CP d'origine colorectale (incluant le PMP)
- Le TXC ne semble pas présenter d'avantages en cas de métastases viscérales associées
- **LA TEMPÉRATURE SEMBLE AVOIR UN EFFET DIRECT SUR LA PÉNÉTRATION TISSULAIRE DE L'OX MAIS NE SEMBLE PAS AUGMENTER DE FACON SIGNIFICATIVE L'ABSORPTION SYSTÉMIQUE ET PORTALE**
- LE MODÈLE RODENT EST UN MODÈLE FIABLE, REPRODUCTIBLE ET PEU COÛTEUX

### *11.2. CE QUE NOUS NE SAVONS PAS*

- Si après chirurgie de cytoréduction complète, la CIP est supérieure à une chimiothérapie systémique
- Si la CHIP est supérieure à la CIPPI
- Si pendant une CHIP, l'OX est supérieur à la MMC en terme de survie pour le traitement des CP colorectales
- S'il faut combiner à la CIP un traitement systémique pendant ou après l'exécution de la CIP

- Si la CIP adjuvante dans les cas de cancers digestifs sans CP mais à haut risque de récurrence améliore la survie



## 12. RÉFÉRENCES

1. Elias, D., et al., *Efficacy of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin in colorectal peritoneal carcinomatosis. Preliminary results in 24 patients.* Ann Oncol, 2004. **15**(5): p. 781-5.
2. Dube, P., P. Lasser, and D. Elias, *Traitement de la carcinose peritoneale d'origine colorectale.* Journal de Chirurgie, 1997. **134**(5-6): p. 233-6.
3. Cotte, E., F.N. Gilly, and O. Glehen, *Physiopathologie et histoire naturelle des carcinoses péritonéales*, in *Carcinoses péritonéales d'origine digestive et primitive, 110e congrès Français de chirurgie*, D. Élias, F.N. Gilly, and O. Glehen, Editors. 2008, Wolters Kluwer France. p. 1-7.
4. Chu, D.Z., et al., *Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors.* Cancer, 1989. **63**(2): p. 364-7.
5. Sadeghi, B., et al., *Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study.* Cancer, 2000. **88**(2): p. 358-63.
6. Jayne, D.G., et al., *Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer.* Br J Surg, 2002. **89**(12): p. 1545-50.
7. Tateishi, M., et al., *Recurrent pattern of digestive tract carcinoma in the Japanese: comparison of gastric cancer to colon cancer.* Int Surg, 1995. **80**(1): p. 41-4.
8. Dawson, L.E., et al., *Adenocarcinoma of the sigmoid colon: sites of initial dissemination and clinical patterns of recurrence following surgery alone.* J Surg Oncol, 1983. **22**(2): p. 95-9.
9. Sugarbaker, P.H., *A curative approach to peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer.* Semin Oncol, 2005. **32**(6 Suppl 9): p. S68-73.
10. Glehen, O., F. Mohamed, and F.N. Gilly, *Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia.* Lancet Oncol, 2004. **5**(4): p. 219-28.
11. Moran, B.J., B. Meade, and E. Murphy, *Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a novel treatment strategy with promising results in selected patients.* Colorectal Dis, 2006. **8**(7): p. 544-50.
12. Elias, D., et al., *Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin.* Gastroenterol Clin Biol, 2006. **30**(10): p. 1200-4.
13. Sugarbaker, P.H., *Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role.* Langenbecks Arch Surg, 1999. **384**(6): p. 576-87.

14. Sugarbaker, P.H., *Intraperitoneal chemotherapy for treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis*. Dis Colon Rectum, 1994. **37**(2 Suppl): p. S115-22.
15. Sugarbaker, P.H., *Building on a consensus*. J Surg Oncol, 2008. **98**(4): p. 215-6.
16. Begossi, G., et al., *Cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis, sarcomatosis and mesothelioma*. Eur J Surg Oncol, 2002. **28**(1): p. 80-7.
17. Van der Speeten, K., O.A. Stuart, and P.H. Sugarbaker, *Using pharmacologic data to plan clinical treatments for patients with peritoneal surface malignancy*. Curr Drug Discov Technol, 2009. **6**(1): p. 72-81.
18. Sugarbaker, P.H., *Peritoneum as the first-line of defense in carcinomatosis*. J Surg Oncol, 2007. **95**(2): p. 93-6.
19. Pingpank, J.F., *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, V.T.J. DeVita, S. Hellman, and S.A. Rosenberg, Editors. 2005, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 2237-2246.
20. Bereder, J.-M., et al., *Concepts de base de la chimio-hyperthermie intrapéritonéale*, in *Carcinomes péritonéaux d'origine digestive et primitive, 110e congrès Français de chirurgie*, D. Élias, F.N. Gilly, and O. Glehen, Editors. 2008, Wolters Kluwer France. p. 17-39.
21. Garrison, R.N., R.H. Galloway, and L.S. Heuser, *Mechanisms of malignant ascites production*. J Surg Res, 1987. **42**(2): p. 126-32.
22. Tan, D.S., R. Agarwal, and S.B. Kaye, *Mechanisms of transcoelomic metastasis in ovarian cancer*. Lancet Oncol, 2006. **7**(11): p. 925-34.
23. Sugarbaker, P.H., *Observations concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology*. Cancer Treat Res, 1996. **82**: p. 79-100.
24. Hagiwara, A., et al., *Milky spots as the implantation site for malignant cells in peritoneal dissemination in mice*. Cancer Res, 1993. **53**(3): p. 687-92.
25. Mylonas, I., et al., *Unexpected metastatic lobular carcinoma of the breast with intraabdominal spread and subsequent port-site metastasis after diagnostic laparoscopy for exclusion of ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2004. **95**(2): p. 405-8.
26. Weinberg, R.A., *Moving out: Invasion and metastasis*, in *The biology of Cancer*, E. Jeffcock, Editor. 2007, Garland Science: New-York. p. 587-650.
27. Moran, B.J. and T.D. Cecil, *The etiology, clinical presentation, and management of pseudomyxoma peritonei*. Surg Oncol Clin N Am, 2003. **12**(3): p. 585-603.
28. Baratti, D., et al., *Pseudomyxoma peritonei: biological features are the dominant prognostic determinants after complete cytoreduction and*

- hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*. Ann Surg, 2009. **249**(2): p. 243-9.
29. Glehen, O., et al., *Natural history of peritoneal carcinomatosis from nongynecologic malignancies*. Surg Oncol Clin N Am, 2003. **12**(3): p. 729-39, xiii.
  30. Oosterling, S.J., et al., *Surgical trauma and peritoneal recurrence of colorectal carcinoma*. Eur J Surg Oncol, 2005. **31**(1): p. 29-37.
  31. Schlaeppli, M., et al., *Role of integrins and evidence for two distinct mechanisms mediating human colorectal carcinoma cell interaction with peritoneal mesothelial cells and extracellular matrix*. Cell Adhes Commun, 1997. **4**(6): p. 439-55.
  32. Koyama, T., et al., *TGF-beta1 secreted by gastric fibroblasts up-regulates CD44H expression and stimulates the peritoneal metastatic ability of scirrhous gastric cancer cells*. Int J Oncol, 2000. **16**(2): p. 355-62.
  33. Weinberg, R.A., *Dialogue replaces monologue: heterotypic interaction and the biology of angiogenesis*, in *The biology of Cancer*, E. Jeffcock, Editor. 2007, Garland Science: New-York. p. 527-586.
  34. Baker, D.G., et al., *The influence of the surgical wound on local tumor recurrence*. Surgery, 1989. **106**(3): p. 525-32.
  35. Leather, A.J., et al., *Detection of free malignant cells in the peritoneal cavity before and after resection of colorectal cancer*. Dis Colon Rectum, 1994. **37**(8): p. 814-9.
  36. Jacquet, P., D. Elias, and P.H. Sugarbaker, *[Tumor implantation in cicatrization sites following surgery for digestive cancers]*. J Chir (Paris), 1996. **133**(4): p. 175-82.
  37. Arvieux, C., F. Vanmuysen, and A. Zattara, *Découverte peropératoire d'une carcinose péritonéale: analyse des attitudes chirurgicales*. Lyon Chir, 1996(92): p. 266-74.
  38. Arvieux, C., et al., *Traitements symptomatiques de la carcinose péritonéale*, in *Carcinomes péritonéaux d'origine digestive et primitive, 110e congrès Français de chirurgie*, D. Elias, F.N. Gilly, and O. Glehen, Editors. 2008, Wolters Kluwer France. p. 9-16.
  39. Yan, T.D., et al., *Preoperative investigations in the management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Expert consensus statement*. J Surg Oncol, 2008. **98**(4): p. 224-7.
  40. Royal, R.E. and J.F. Pingpank, Jr., *Diagnosis and management of peritoneal carcinomatosis arising from adenocarcinoma of the colon and rectum*. Semin Oncol, 2008. **35**(2): p. 183-91.
  41. Castell, F. and G.J. Cook, *Quantitative techniques in 18FDG PET scanning in oncology*. Br J Cancer, 2008. **98**(10): p. 1597-601.

42. Herbertson, R.A., et al., *Established, emerging and future roles of PET/CT in the management of colorectal cancer*. Clin Radiol, 2009. **64**(3): p. 225-37.
43. Valle, M., et al., *Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for palliation of debilitating malignant ascites*. Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(6): p. 682-5.
44. Garofalo, A., et al., *Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for palliation of debilitating malignant ascites*. Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(6): p. 682-5.
45. Pomel, C., et al., *The role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction of peritoneal carcinomatosis and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*. Eur J Surg Oncol, 2005. **31**(5): p. 540-3.
46. Gilly, F.N., et al., *Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis*. Hepatogastroenterology, 1994. **41**(2): p. 124-9.
47. Glehen, O., E. Cotte, and F.N. Gilly, *Résultats de l'association chirurgie de cytoréduction et chimiothérapie intrapérionéale dans les carcinoses diestives*, in *Carcinomes péritonéaux d'origine digestive et primitive, 110e congrès Français de chirurgie*, D. Élias, F.N. Gilly, and O. Glehen, Editors. 2008, Wolters Kluwer France. p. 69-78.
48. Jacquet, P. and P.H. Sugarbaker, *Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis*. Cancer Treat Res, 1996. **82**: p. 359-74.
49. Sugarbaker, P.H., *Peritoneal surface oncology: review of a personal experience with colorectal and appendiceal malignancy*. Tech Coloproctol, 2005. **9**(2): p. 95-103.
50. Sugarbaker, P.H., *Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer*. Cancer Chemother Pharmacol, 1999. **43 Suppl**: p. S15-25.
51. Sugarbaker, P.H., *Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis*. Semin Surg Oncol, 1998. **14**(3): p. 254-61.
52. Portilla, A.G., et al., *The intraoperative staging systems in the management of peritoneal surface malignancy*. J Surg Oncol, 2008. **98**(4): p. 228-31.
53. Valle, M. and A. Garofalo, *Laparoscopic staging of peritoneal surface malignancies*. Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(6): p. 625-7.
54. Yan, T.D., L. Bijelic, and P.H. Sugarbaker, *Critical analysis of treatment failure after complete cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination from appendiceal mucinous neoplasms*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(8): p. 2289-99.
55. Bijelic, L., T.D. Yan, and P.H. Sugarbaker, *Failure analysis of recurrent disease following complete cytoreduction and perioperative*

- intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. Ann Surg Oncol, 2007. 14(8): p. 2281-8.*
56. Elias, D., [*Surgery called tumoral reduction: myth or reality?*]. J Chir (Paris), 1992. **129**(11): p. 479-83.
  57. Scaringi, S., et al., *The role of cytoreductive surgery alone for the treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. A retrospective analysis with regard to multimodal treatments.* Hepatogastroenterology, 2009. **56**(91-92): p. 650-5.
  58. Cotte, E., et al., *Management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: current state of practice.* Cancer J, 2009. **15**(3): p. 243-8.
  59. Yan, T.D., et al., *Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma.* J Clin Oncol, 2006. **24**(24): p. 4011-9.
  60. Elias, D., et al., *Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin.* J Clin Oncol, 2009. **27**(5): p. 681-5.
  61. OMS. *WHO's pain ladder.* Available from: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>.
  62. Mercadante, S. and F. Nicosia, *Celiac plexus block: a reappraisal.* Reg Anesth Pain Med, 1998. **23**(1): p. 37-48.
  63. Dionigi, G., et al., *Colonic stenting for malignant disease: review of literature.* Surg Oncol, 2007. **16 Suppl 1**: p. S153-5.
  64. Mercadante, S., A. Casuccio, and S. Mangione, *Medical treatment for inoperable malignant bowel obstruction: a qualitative systematic review.* J Pain Symptom Manage, 2007. **33**(2): p. 217-23.
  65. Ripamonti, C., et al., *Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: a prospective randomized trial.* J Pain Symptom Manage, 2000. **19**(1): p. 23-34.
  66. Becker, G., D. Galandi, and H.E. Blum, *Malignant ascites: systematic review and guideline for treatment.* Eur J Cancer, 2006. **42**(5): p. 589-97.
  67. Folprecht, G., C.H. Kohne, and M.P. Lutz, *Systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer.* Cancer Treat Res, 2007. **134**: p. 425-40.
  68. Verwaal, V.J., et al., *The eligibility for local-regional treatment of peritoneal surface malignancy.* J Surg Oncol, 2008. **98**(4): p. 220-3.
  69. Spratt, J.S., et al., *Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy.* Cancer Res, 1980. **40**(2): p. 256-60.

70. Koga, S., et al., *The effects of total-body hyperthermia combined with anticancer drugs on immunity in advanced cancer patients*. Cancer, 1983. **52**(7): p. 1173-7.
71. Brincker, H., *Direct intratumoral chemotherapy*. Crit Rev Oncol Hematol, 1993. **15**(2): p. 91-8.
72. Elias, D., et al., *[Treatment of peritoneal carcinomatosis using complete excision and intraperitoneal chemohyperthermia. A phase I-II study defining the best technical procedures]*. Chirurgie, 1999. **124**(4): p. 380-9.
73. Sugarbaker, P.H., et al., *Prospective, randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5-fluorouracil in patients with advanced primary colon or rectal cancer*. Surgery, 1985. **98**(3): p. 414-22.
74. Elias, D., *[Immediate intraperitoneal chemotherapy after surgery for the reduction of peritoneal malignancies: for what purpose and for whom?]*. Ann Chir, 1995. **49**(7): p. 567-72.
75. Sugarbaker, P.H., et al., *Rationale for perioperative intraperitoneal chemotherapy as a surgical adjuvant for gastrointestinal malignancy*. Reg Cancer Treat, 1988. **1**: p. 66-79.
76. Élias, D. and D. Goéré, *Modalités techniques du traitement local combiné*, in *Carcinomes péritonéaux d'origine digestive et primitive, 110e congrès Français de chirurgie*, D. Élias, F.N. Gilly, and O. Glehen, Editors. 2008, Wolters Kluwer France. p. 41-54.
77. Sugarbaker, P.H., *Peritonectomy procedures*. Cancer Treat Res, 2007. **134**: p. 247-64.
78. Sugarbaker, P.H., *Peritonectomy procedures*. Surg Oncol Clin N Am, 2003. **12**(3): p. 703-27, xiii.
79. Sugarbaker, P.H., *Peritonectomy procedures*. Ann Surg, 1995. **221**(1): p. 29-42.
80. Gonzalez-Moreno, S., et al., *Postoperative residual disease evaluation in the locoregional treatment of peritoneal surface malignancy*. J Surg Oncol, 2008. **98**(4): p. 237-41.
81. Esquivel, J., et al., *Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(1): p. 128-33.
82. Elias, D., et al., *Traitement chirurgical à visée curatrice des carcinomes péritonéaux*. EMC - Chirurgie, 2004. **1**(1): p. 67-78.
83. Elias, D. and J. Bonastre, *Considérations économiques sur les traitements combinés*, in *Carcinomes péritonéaux d'origine digestive et primitive, 110e congrès Français de chirurgie*, D. Élias, F.N. Gilly, and O. Glehen, Editors. 2008, Wolters Kluwer France. p. 55-60.
84. Élias, D. and O. Glehen, *Sélection des patients et indications des traitements associant chirurgie de cytoréduction et CHIP*, in *Carcinomes péritonéaux d'origine digestive et primitive, 110e congrès Français de*

- chirurgie*, D. Élias, F.N. Gilly, and O. Glehen, Editors. 2008, Wolters Kluwer France. p. 95-100.
85. da Silva, R.G. and P.H. Sugarbaker, *Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer*. J Am Coll Surg, 2006. **203**(6): p. 878-86.
  86. Elias, D.M. and M. Pocard, *Treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer*. Surg Oncol Clin N Am, 2003. **12**(3): p. 543-59.
  87. Yan, T.D., J. Sim, and D.L. Morris, *Selection of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(6): p. 1807-17.
  88. Kianmanesh, R., et al., *Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases*. Ann Surg, 2007. **245**(4): p. 597-603.
  89. Flessner, M.F., *The transport barrier in intraperitoneal therapy*. Am J Physiol Renal Physiol, 2005. **288**(3): p. F433-42.
  90. Rossi, C.R., et al., *Pharmacokinetics of intraperitoneal cisplatin and doxorubicin*. Surg Oncol Clin N Am, 2003. **12**(3): p. 781-94.
  91. Kusamura, S., et al., *Drugs, carrier solutions and temperature in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*. J Surg Oncol, 2008. **98**(4): p. 247-52.
  92. Sugarbaker, P.H., et al., *Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy*. Oncologist, 2005. **10**(2): p. 112-22.
  93. Glehen, O., et al., *Hyperthermia modifies pharmacokinetics and tissue distribution of intraperitoneal melphalan in a rat model*. Cancer Chemother Pharmacol, 2004. **54**(1): p. 79-84.
  94. Sideris, L., et al., *Surgical cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from the appendix*. Can J Surg, 2009. **52**(2): p. 135-41.
  95. Sticca, R.P. and B.W. Dach, *Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents*. Surg Oncol Clin N Am, 2003. **12**(3): p. 689-701.
  96. Kampinga, H.H., *Cell biological effects of hyperthermia alone or combined with radiation or drugs: a short introduction to newcomers in the field*. Int J Hyperthermia, 2006. **22**(3): p. 191-6.
  97. Hettinga, J.V., A.W. Konings, and H.H. Kampinga, *Reduction of cellular cisplatin resistance by hyperthermia--a review*. Int J Hyperthermia, 1997. **13**(5): p. 439-57.

98. Lo, C.H., R.D. Bohmer, and P.I. Blomfield, *An evidence-based approach: Sugarbaker protocol and pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin*. ANZ J Surg, 2008. **78**(5): p. 327-8.
99. Younan, R., et al., *Morbidity, toxicity, and mortality classification systems in the local regional treatment of peritoneal surface malignancy*. J Surg Oncol, 2008. **98**(4): p. 253-7.
100. Kavanagh, M. and J.F. Ouellet, *[Clinical practice guideline on peritoneal carcinomatosis treatment using surgical cytoreduction and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy]*. Bull Cancer, 2006. **93**(9): p. 867-74.
101. Verwaal, V.J. and F.A. Zoetmulder, *Follow-up of patients treated by cytoreduction and chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin*. Eur J Surg Oncol, 2004. **30**(3): p. 280-5.
102. Chua, T.C., et al., *Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality*. Ann Surg, 2009. **249**(6): p. 900-7.
103. Verwaal, V.J., et al., *Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2003. **21**(20): p. 3737-43.
104. Eveno, C., et al., *Morbi-mortalité et qualité de vie associées au traitement par CHIP: données de la littérature permettant d'exposer aux patients et aux praticiens les risque immédiats et à long terme*, in *Carcinomes péritonéaux d'origine digestive et primitive, 110e congrès Français de chirurgie*, D. Élias, F.N. Gilly, and O. Glehen, Editors. 2008, Wolters Kluwer France. p. 61-68.
105. Ceelen, W.P., et al., *Safety and efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with high-dose oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(2): p. 535-41.
106. Smeenk, R.M., V.J. Verwaal, and F.A. Zoetmulder, *Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease*. Br J Surg, 2007. **94**(11): p. 1408-14.
107. Yan, T.D., et al., *Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy--a journey to becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(8): p. 2270-80.
108. Garcia-Carbonero, R. and L. Paz-Ares, *Systemic chemotherapy in the management of malignant peritoneal mesothelioma*. Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(6): p. 676-81.
109. Sugarbaker, P.H., et al., *Comprehensive management of diffuse malignant peritoneal mesothelioma*. Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(6): p. 686-91.



110. Elias, D., et al., *Malignant peritoneal mesothelioma: treatment with maximal cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy*. Gastroenterol Clin Biol, 2007. **31**(10): p. 784-8.
111. Brigand, C., et al., *Peritoneal mesothelioma treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy: results of a prospective study*. Ann Surg Oncol, 2006. **13**(3): p. 405-12.
112. Sugarbaker, P.H., *The natural history, gross pathology, and histopathology of appendiceal epithelial neoplasms*. Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(6): p. 644-7.
113. Moran, B., et al., *Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei)*. J Surg Oncol, 2008. **98**(4): p. 277-82.
114. Sugarbaker, P.H., *New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome?* Lancet Oncol, 2006. **7**(1): p. 69-76.
115. Elias, D., et al., *[Pseudomyxoma peritonei treated with complete resection and immediate intraperitoneal chemotherapy]*. Gastroenterol Clin Biol, 2003. **27**(4): p. 407-12.
116. Sugarbaker, P.H., et al., *Peritoneal carcinomatosis from adenocarcinoma of the colon*. World J Surg, 1996. **20**(5): p. 585-91; discussion 592.
117. Glehen, O., et al., *Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study*. J Clin Oncol, 2004. **22**(16): p. 3284-92.
118. Cao, C., et al., *A Systematic Review and Meta-Analysis of Cytoreductive Surgery with Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin*. Ann Surg Oncol, 2009.
119. Verwaal, V.J., et al., *8-Year Follow-up of Randomized Trial: Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Versus Systemic Chemotherapy in Patients with Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer*. Ann Surg Oncol, 2008.
120. Verwaal, V.J., *Long-term results of cytoreduction and HIPEC followed by systemic chemotherapy*. Cancer J, 2009. **15**(3): p. 212-5.
121. Helm, C.W., et al., *Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with and without cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer*. J Surg Oncol, 2008. **98**(4): p. 283-90.
122. Yonemura, Y., et al., *Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination*. Surgery, 1996. **119**(4): p. 437-44.
123. Kelland, L., *The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy*. Nat Rev Cancer, 2007. **7**(8): p. 573-84.
124. Graham, M.A., et al., *Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin: a critical review*. Clin Cancer Res, 2000. **6**(4): p. 1205-18.

125. Kweekel, D.M., H. Gelderblom, and H.J. Guchelaar, *Pharmacology of oxaliplatin and the use of pharmacogenomics to individualize therapy*. Cancer Treat Rev, 2005. **31**(2): p. 90-105.
126. Culy, C.R., D. Clemett, and L.R. Wiseman, *Oxaliplatin. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in metastatic colorectal cancer and its potential in other malignancies*. Drugs, 2000. **60**(4): p. 895-924.
127. Levi, F., et al., *Oxaliplatin: pharmacokinetics and chronopharmacological aspects*. Clin Pharmacokinet, 2000. **38**(1): p. 1-21.
128. Weinberg, R.A., *Maintenance of genomic integrity and the development of cancer*, in *The biology of Cancer*, E. Jeffcock, Editor. 2007, Garland Science: New-York. p. 463-526.
129. Bouklia, T., *Molecular mechanisms of cisplatin and its liposomally encapsulated form, Lipoplatin™. Lipoplatin™ as a chemotherapy and antiangiogenesis drug*. Cancer Therapy 2007. **5**(B): p. 351-376.
130. Giacchetti, S., et al., *Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2000. **18**(1): p. 136-47.
131. de Gramont, A., et al., *Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2000. **18**(16): p. 2938-47.
132. Rothenberg, M.L., et al., *Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial*. J Clin Oncol, 2003. **21**(11): p. 2059-69.
133. Goldberg, R.M., et al., *A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2004. **22**(1): p. 23-30.
134. Andre, T., et al., *Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(23): p. 2343-51.
135. Kuebler, J.P., et al., *Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07*. J Clin Oncol, 2007. **25**(16): p. 2198-204.
136. Wolpin, B.M. and R.J. Mayer, *Systemic treatment of colorectal cancer*. Gastroenterology, 2008. **134**(5): p. 1296-310.
137. McKeage, M.J., *New-generation platinum drugs in the treatment of cisplatin-resistant cancers*. Expert Opin Investig Drugs, 2005. **14**(8): p. 1033-46.

138. Raymond, E., et al., *Cellular and molecular pharmacology of oxaliplatin*. Mol Cancer Ther, 2002. **1**(3): p. 227-35.
139. Cassidy, J. and J.L. Misset, *Oxaliplatin-related side effects: characteristics and management*. Semin Oncol, 2002. **29**(5 Suppl 15): p. 11-20.
140. Lexi-Comp, I. *Oxaliplatin: Drug information*. 2009.
141. Land, S.R., et al., *Neurotoxicity from oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: NSABP C-07*. J Clin Oncol, 2007. **25**(16): p. 2205-11.
142. Gamelin, L., et al., *[Oxaliplatin neurotoxicity]*. Bull Cancer, 2006. **93 Suppl 1**: p. S17-22.
143. Elias, D., et al., *Human pharmacokinetic study of heated intraperitoneal oxaliplatin in increasingly hypotonic solutions after complete resection of peritoneal carcinomatosis*. Oncology, 2002. **63**(4): p. 346-52.
144. Elias, D., et al., *Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution*. Ann Oncol, 2002. **13**(2): p. 267-72.
145. Elias, D., et al., *Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin plus irinotecan after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics, tissue distribution and tolerance*. Ann Oncol, 2004. **15**(10): p. 1558-65.
146. Pocard, M. and V. Boige, *[Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal colorectal carcinomatosis: a newly validated standard whose contribution remains to be assessed]*. Bull Cancer, 2005. **92**(2): p. 151-4.
147. Andre, T., et al., *Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial*. J Clin Oncol, 2009. **27**(19): p. 3109-16.
148. Rietbroek, R.C., et al., *Hyperthermia enhances the cytotoxicity and platinum-DNA adduct formation of lobaplatin and oxaliplatin in cultured SW 1573 cells*. J Cancer Res Clin Oncol, 1997. **123**(1): p. 6-12.
149. Pestieau, S.R., et al., *Pharmacokinetics of intraperitoneal oxaliplatin: experimental studies*. J Surg Oncol, 2001. **76**(2): p. 106-14.
150. Hribaschek, A., et al., *Prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis in experimental investigations with CPT-11 and oxaliplatin*. Anticancer Drugs, 2002. **13**(6): p. 605-14.
151. Bendavid, Y., F.A. Leblond, and P. Dube, *A study of the effect of temperature on the pharmacokinetic profile of raltitrexed administered by intraperitoneal route in the rat*. Med Sci Monit, 2005. **11**(1): p. BR1-5.

152. Esquivel, J., et al., *Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination*. J Surg Oncol, 2008. **98**(4): p. 263-7.
153. Esquivel, J., *Technology of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the United States, Europe, China, Japan, and Korea*. Cancer J, 2009. **15**(3): p. 249-54.
154. Wust, P., et al., *Hyperthermia in combined treatment of cancer*. Lancet Oncol, 2002. **3**(8): p. 487-97.
155. Clark, J., et al., *Melphalan uptake, hyperthermic synergism and drug resistance in a human cell culture model for the isolated limb perfusion of melanoma*. Melanoma Res, 1994. **4**(6): p. 365-70.
156. Boulikas, T., et al., *Desingning platinum compounds in cancer : structure and mechanisms*. Cancer therapy, 2007. **5**(B): p. 537-583.